

Votrient® (pazopanib)
w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wersja 2.2 – ostatnia aktualizacja dnia 13 lipca 2012 r.

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. Analiza ekonomiczna	14
1.1 Cel analizy	15
1.2 Metodyka	15
1.2.1 Populacja	16
1.2.2 Interwencja – pazopanib (Votrient®)	16
1.2.2.1 Wskazania do stosowania	16
1.2.2.2 Dawkowanie i sposób podawania	16
1.2.3 Komparatory	16
1.2.4 Miara efektywności	17
1.2.5 Perspektywa analizy	18
1.2.6 Horyzont czasowy	18
1.2.7 Dyskontowanie	18
.....	
1.2.9 Technika analityczna	19
1.2.10 Opis modelu farmakoekonomicznego	19
1.2.11 Założenia i parametry modelu	23
1.2.11.1 Ocena kosztów i zużytych zasobów	23
1.2.11.1.1 Koszty jednostkowe leków	25
1.2.11.1.1.1 Pazopanib (Votrient®)	25
1.2.11.1.1.2 Sunitynib (Sutent®)	26
1.2.11.1.1.3 Interferon alfa	28
1.2.11.1.2 Względna intensywność dawki (RDI)	29
1.2.11.1.3 Podanie leków	30
1.2.11.1.4 Leczenie działań niepożądanych	31
1.2.11.1.5 Diagnostyka i monitorowanie leczenia	34
1.2.11.1.6 Leczenie objawowe i opieka terminalna (paliatywna)	35
1.2.11.2 Ocena wyników zdrowotnych	39
1.2.11.2.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS)	39
1.2.11.2.1.1 Funkcje przeżycia w grupie referencyjnej (interferon alfa)	40
1.2.11.2.1.2 Skuteczność kliniczna – hazard względny OS i PFS	43
1.2.11.2.1.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	44

1.2.11.2.1.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	46
1.2.11.2.1.3	Funkcje przeżycia w grupach inhibitorów wielokinazowych	48
1.2.11.2.2	Użyteczności stanów zdrowia	50
1.2.11.2.2.1	Przegląd systematyczny	50
1.2.11.2.2.1.1	Badanie VEG105192	60
1.2.11.2.2.1.2	Badanie Oxford Outcomes	63
1.2.11.2.2.2	Wartości przyjęte w modelu	64
1.2.12	Walidacja modelu.....	66
1.2.13	Jednokierunkowa analiza wrażliwości – założenia	66
1.3	Przegląd badań ekonomicznych dla pazopanibu	69
1.3.1	Metodyka	69
1.3.1.1	Cel	69
1.3.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	69
1.3.1.3	Źródła danych wtórnych.....	69
1.3.1.4	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych	69
1.3.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	70
1.4	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	71
1.5	Wyniki analizy ekonomicznej – pazopanib vs sunitynib	73
1.5.1	Analiza podstawowa.....	73
	[Redacted]	
	[Redacted]	73
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
1.5.2	Analiza wrażliwości.....	77
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	

1.5.2.2		83
1.6	Wyniki analizy ekonomicznej – pazopanib vs interferon alfa	90
1.6.1	Analiza podstawowa.....	90
1.6.1.1	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników analizy	90
1.6.2	Analiza wrażliwości.....	96
1.7	Dyskusja i ograniczenia.....	114
1.8	Wnioski końcowe	119
2.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	120
2.1	Analiza wpływu na budżet płatnika.....	121
2.1.1	Cel.....	121

2.1.2	Metodyka	121
2.1.2.1	Populacja	122
2.1.2.1.1	Populacja pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w Polsce	124
2.1.2.1.2	Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu z udziałem inhibitorów wielokinazowych.....	125
2.1.2.1.2.1	Przegląd publikowanych danych epidemiologicznych	125
2.1.2.1.2.2	Populacja docelowa - warianty populacyjne analizy.....	134
2.1.2.1.3	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	137
2.1.2.1.4	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	137
2.1.2.2	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Votrient® do grupy limitowej.....	138
2.1.2.3	Porównywane scenariusze	138
2.1.2.4	Perspektywa analizy i parametry kosztowe	139
2.1.2.4.1	Koszty jednostkowe leków	141
2.1.2.4.1.1	Pazopanib (Votrient®)	141
2.1.2.4.1.2	Sunitynib (Sutent®).....	143
2.1.2.4.2	Względna intensywność dawki (RDI)	144
2.1.2.4.3	Podanie leków	144
2.1.2.4.4	Leczenie działań niepożądanych	145
2.1.2.4.5	Diagnostyka i monitorowanie leczenia	148
2.1.2.4.6	Koszty – zestawienie	148
2.1.2.5	Czas trwania leczenia inhibitorami wielokinazowymi	149
2.1.2.6	Horyzont czasowy.....	149
2.1.2.7	Analiza wrażliwości - założenia.....	150
2.1.3	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie rozważanej populacji chorych (leczenie pierwszego rzutu RCC).....	151
2.1.4	Wyniki analizy wpływu na budżet	154
2.1.4.1	Wariant podstawowy	154
	
	
2.1.4.2	Wariant minimalny	161
2.1.4.	161

████████████████████	163
2.1.4.3 Wariant maksymalny	163
████████████████████	163
2 ██████████ 2 ██████████	165
2.1.4.4 Analiza wrażliwości	166
2.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	169
2.3 Aspekty etyczne i społeczne	169
2.4 Wnioski końcowe	170
3. Piśmiennictwo	171
4. Załączniki	180
4.1 Wykaz skrótów	181
4.2 Wartości punktów rozliczeniowych	183
4.2.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	183
4.2.2 Opieka paliatywna i hospicyjna	188
4.3 Spis tabel	193
4.4 Spis wykresów	197
4.5 Wkład autorów w opracowanie raportu	198

STRESZCZENIE

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leku **Votrient®** (pazopanib) w porównaniu z sunitynibem i interferonem alfa w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma, RCC*) w ramach programu lekowego w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny

Populację rozważaną w analizie stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), nieleczeni dotychczas systemowo (leczenie pierwszej linii).

Komparatorami dla pazopanibu w analizie ekonomicznej były: sunitynib (główny komparator) i interferon alfa.

[Redacted text block]

Dane dotyczące skuteczności rozważanych strategii leczenia pochodzą z wykonanej równolegle analizy efektywności klinicznej pazopanibu. Wybór użyteczności stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu oparto na wykonanym przeglądzie systematycznym literatury.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. Analizę ekonomiczną przeprowadzono: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia); 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

[Redacted text block]

Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu leczniczego **Votrient®**,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości.

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 2012) oraz aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010).

Wyniki

Pazopanib vs sunitynib

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone do uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego. Zastosowanie pazopanibu zamiast sunitynibu wiąże się z oszczędnościami [Redacted] / chorego z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu leczniczego **Votrient®**, [Redacted]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone do uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego.

Pazopanib vs interferon alfa

Perspektywa płatnika publicznego

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z dotychczas nieleczonym zaawansowanym RCC, wyniósł [REDACTED] w ramieniu pazopanibu [REDACTED] dla immunoterapii interferonem alfa. Różnica w efektach wyniosła [REDACTED] na korzyść leczenia preparatem **Votrient®**.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast interferonu alfa wynosi [REDACTED] perspektywy płatnika publicznego.

W analizie kosztów-efektywności, w której miarę efektu zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG), koszt dodatkowego roku życia w ramieniu pazopanibu wyniósł [REDACTED]

W każdym z wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości leczenie pazopanibem pozostawało bardziej skuteczne i bardziej kosztowne od immunoterapii interferonem. [REDACTED]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone do uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego.

Perspektywa płatnika publicznego

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone do uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniósł [REDACTED]

Wnioski

W analizie porównawczej pazopanibu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, przeprowadzonej przy założeniu [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] pazopanib jest strategią bardziej opłacalną
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zastosowanie pazopanibu jest strategią bardziej kosztowną oraz skuteczniejszą od konwencjonalnej immunoterapii interferonem alfa. Koszt uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego (QALY) dla pazopanibu wynosi [REDACTED]
[REDACTED]

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

Uzyskane wyniki wskazują na zasadność finansowania preparatu **Votrient®** ze środków publicznych z uwagi na oszczędności, które generuje dla budżetu płatnika publicznego.

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem preparatu **Votrient®** (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia terapii RCC).

Metodyka

W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowano wydatki płatnika w przypadku ewentualnego finansowania leczenia pazopanibem w programie lekowym (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku realizacji programu lekowego z udziałem pazopanibu (scenariusz istniejący). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się oszacowaniem wielkości populacji docelowej pacjentów kwalifikowanych do leczenia inhibitarami wielokinazowymi. Analizę przeprowadzono w horyzoncie pierwszych trzech lat realizacji programu (lata 2013-2015).

[Redacted text block]

W modelu BIA uwzględniono koszty nabycia i podania leków, monitorowania i diagnostyki w programie oraz koszty leczenia działań niepożądanych. [Redacted text]

[Redacted text block]

Przyjęta w analizie cena produktu **Votrient®** dla płatnika wynosi [Redacted text].

[Redacted text block]

Kalkulacje wpływu na budżet wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel. Analizę przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM, wersja 2.1 (AOTM 2010) oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 2012).

Wyniki

W wariantcie podstawowym założono, że liczebność populacji docelowej dla pazopanibu w I linii leczenia RCC odpowiada aktualnej liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym z udziałem sunitynibu [Redacted text]

[Redacted text block]

Oszacowana niezależnie na podstawie danych epidemiologicznych liczebność populacji docelowej kwalifikującej się rocznie do terapii pazopanibem lub sunitynibem w I linii leczenia RCC wynosi od [Redacted text]. Wartości te przyjęto w wariantach minimalnym i maksymalnym jako docelowe liczebności chorych włączanych rocznie do programu.

Analiza z uwzględnieniem RSS

W przypadku realizacji scenariusza nowego, tj. wprowadzenia programu lekowego z udziałem pazopanibu, uzyskuje się oszczędności na poziomie [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Realizacja programu leczenia raka nerki z zastosowaniem produktu leczniczego **Votrient®** w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie przyniesie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku **Votrient® (pazopanib)** w porównaniu z [REDACTED] [REDACTED] w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

1.2 Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analizę farmakoekonomiczną przeprowadzono zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 2012).

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano założenia schematu PICO oraz dane na temat efektywności klinicznej pochodzące z badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego [REDACTED]

1.2.1 Populacja

Populację rozważaną w niniejszej analizie stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma, RCC*), nie otrzymujący wcześniej leczenia systemowego (leczenie pierwszej linii RCC).

1.2.2 Interwencja - pazopanib (Votrient®)

Preparat Votrient® jest dostępny w postaci tabletek powlekanych, zawierających 200 lub 400 mg chlorowodoru pazopanibu. Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11.

1.2.2.1 Wskazania do stosowania

Pazopanib jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma, RCC*) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

1.2.2.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka pazopanibu u dorosłych wynosi 800 mg raz na dobę. Leczenie produktem Votrient® może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Powyższy opis oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Votrient® 200 mg / 400 mg tabletki powlekane (*ChPL Votrient*).

1.2.3 Komparatory

W oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego obowiązujące w Polsce przyjęto, że odpowiednie komparatory dla pazopanibu w rozważanym wskazaniu stanowią:

- Sunitynib (Sutent®) – główny komparator; obecnie jedyny preparat, spośród ukierunkowanych molekularnie leków zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, finansowany z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu lekowego w terapii I linii RCC (*NFZ 27/2012*). Z racji braku możliwości leczenia pacjentów przez szpitale (niefinansowanie przez NFZ, lek poza koszykiem świadczeń gwarantowanych, negatywna rekomendacja Prezesa AOTM) nie uwzględniono komparacji z bewacyzumabem;
- Immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa (Roferon-a®, IntronA®, Alfaferon®) – do momentu wprowadzenia programu leczenia sunitynibem standard postępowania w zaawansowanym RCC. Aktualnie wciąż znajdujący zastosowanie w wybranych grupach pacjentów,

finansowany systemowo w terapii raka nerki w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (NFZ 26/2012).

Z uwagi na odrębne wskazania do zastosowania pozostałych finansowanych w ramach programu leczenia raka nerki preparatów nowej generacji:

- sorafenibu (Nexavar®) po niepowodzeniu uprzedniego leczenia interferonem alfa lub przeciwwskazaniem do immunoterapii (II linia terapii RCC)
- ewerolimusu (Afinitor®) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii,

leki te nie stanowią odpowiednich komparatorów dla pazopanibu w populacji chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia RCC). Również temsirolimus (Torisel®) ze względu na całkowicie odmienne wskazanie rejestracyjne i miejsce w zaleceniach klinicznych:

- leczenie I linii pacjentów o niekorzystnym rokowaniu z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka wg MSKCC,

nie został uznany za technologię opcjonalną względem pazopanibu.

1.2.4 Miara efektywności

Dla porównania pazopanibu z interferonem alfa, przeprowadzonego techniką analizy kosztów-użyteczności, podstawową jednostką wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY). Dodatkową miarą efektu zdrowotnego były zyskane lata życia (ang. *life-years gained*, LYG).

Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) lub kosztów-efektywności (ICER), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY lub LYG) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast porównywanego komparatora. Ogólnie, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (kosztów-efektywności) dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICER_{A\ vs\ B} = \frac{\Delta C_{A\ vs\ B}}{\Delta E_{A\ vs\ B}} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Zarówno lata życia skorygowane o jakość, jak i zyskane lata życia są standardowo stosowane w przypadku chorób przewlekłych o wysokiej śmiertelności i istotnym wpływie na jakość życia chorego,

stanowiąc także rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010).

1.2.5 Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

1.2.6 Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy [REDACTED]. Zakładając, że maksymalne przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym nie przekracza [REDACTED], okres ten odpowiada horyzontowi dożywności, zalecanemu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010). Zasadność przyjętego horyzontu potwierdzono poprzez analizę krzywych przeżycia oszacowanych w modelu.

Z uwagi na konieczność ekstrapolacji wyników skuteczności klinicznej poza horyzont analizy przeżycia w badaniu VEG105192, analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dodatkowo w horyzoncie pośrednim, odpowiadającym maksymalnemu okresowi obserwacji w osiowym badaniu dla pazopanibu. Horyzont ten ustalono na poziomie [REDACTED], tj. maksymalnego okresu obserwacji w grupie pazopanibu odczytanego z krzywych przeżycia w publikacji Sternberg 2010.

1.2.7 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- Koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.2.8 Proponowany instrument podziału ryzyka (RSS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.9 Technika analityczna

Ocenę porównawczą pazopanibu z interferonem alfa przeprowadzono metodą analizy kosztów-żyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Jako, że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia, równoległe wykonano analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

Wybór analizy kosztów-żyteczności dla porównania inhibitorów wielokinazowych z immunoterapią uzasadniają istotne statystycznie różnice między porównywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie przeżycia bez progresji oraz wpływ ukierunkowanych molekularnie leków nowej generacji na przeżycie całkowite.

Z uwagi na zbliżoną skuteczność rozważanych inhibitorów wielokinazowych ([REDACTED]), porównawczą analizę pazopanibu z sunitynibem przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów, przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując jedynie całkowite koszty leczenia.

Dla rozważanych w raporcie wskazań wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania.

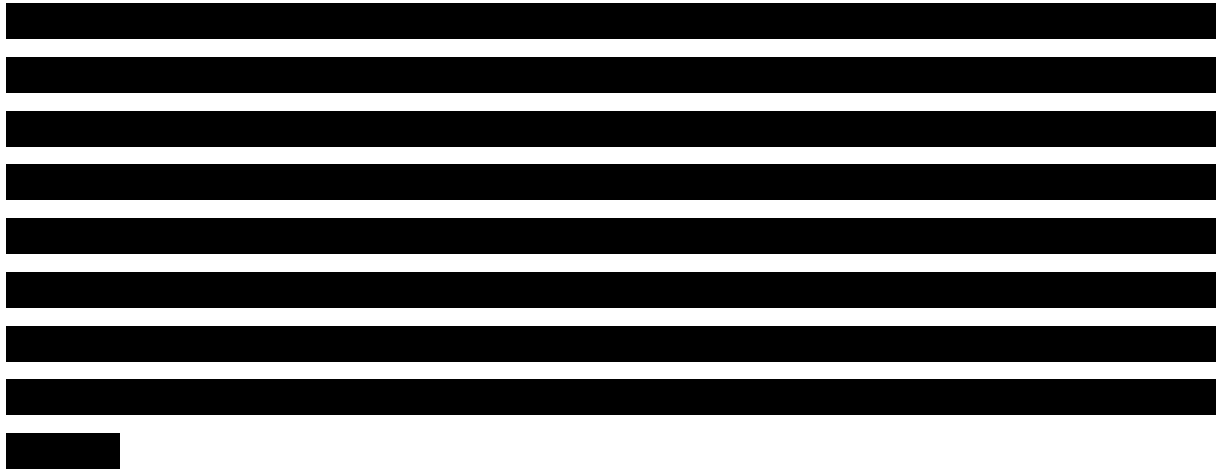
1.2.10 Opis modelu farmakoekonomicznego

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

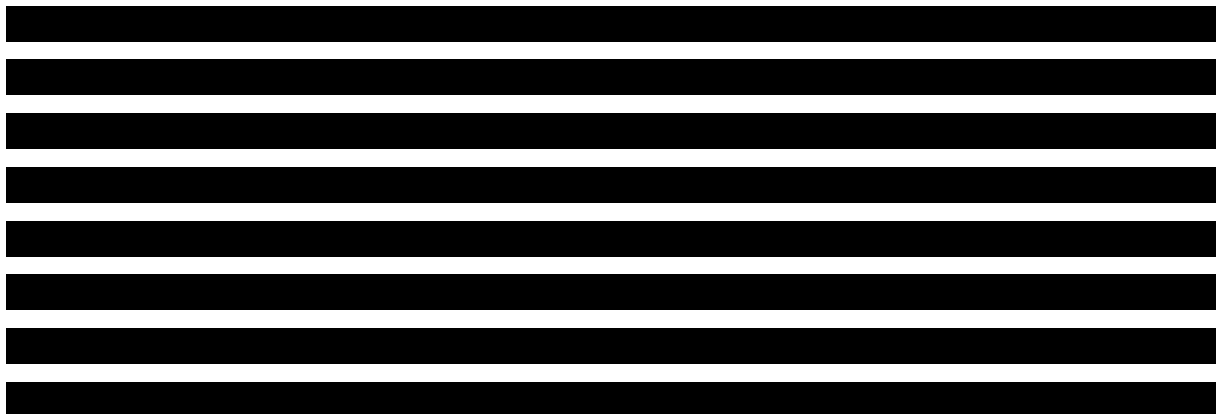


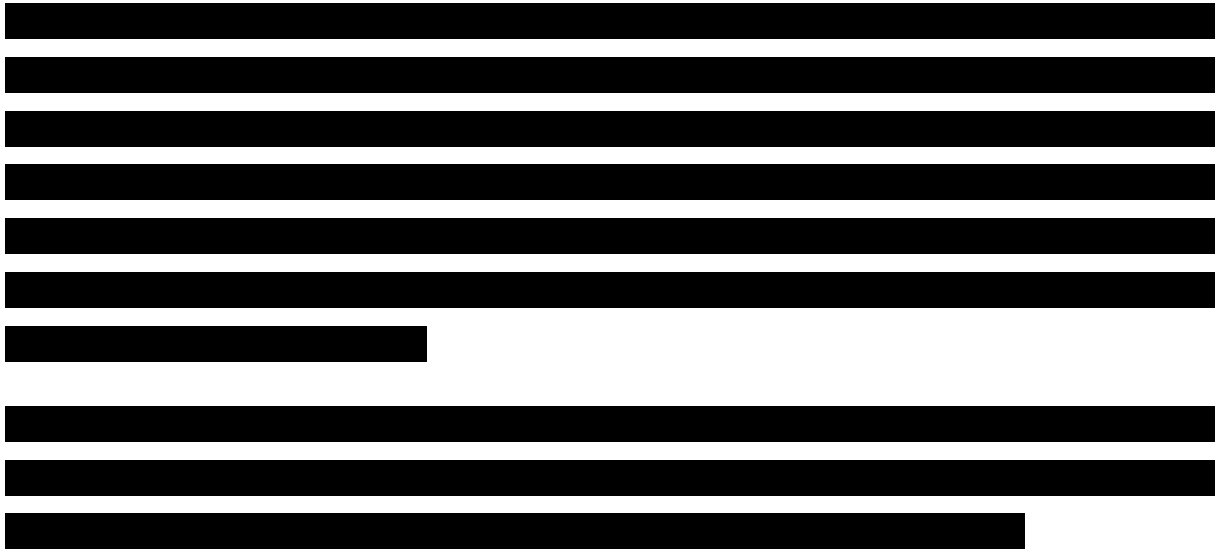
W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, *post-progression survival*);
- zgon.

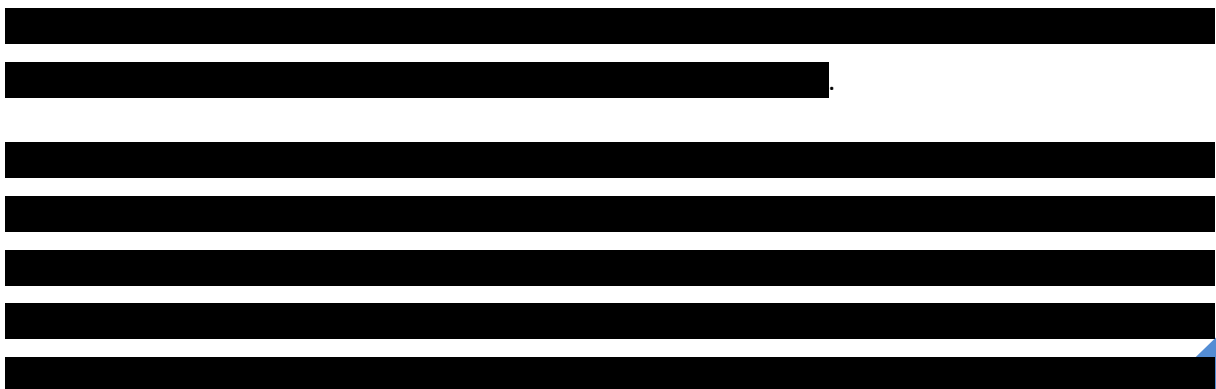
Schemat klasycznego, trójstanowego modelu progresji zaawansowanej choroby nowotworowej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram klasycznego modelu przebiegu zaawansowanego nowotworu z trzema stanami.





Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi przeżycia OS i PFS.



Do każdego z wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Koszty mogły być zależne (np. koszty nabycia i podania leków) lub niezależne od interwencji (np. koszty w stanie po progresji). Przyjęte w analizie indeksy użyteczności były zależne jedynie od stanu zdrowotnego, jednak niektóre oszacowania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, uzależniały dodatkowo użyteczność od rodzaju otrzymywanego leczenia. Całkowite koszty dla poszczególnych ramion modelu obliczano jako sumę – liczoną według cykli dziennych w T -letnim horyzoncie analizy – kosztów przypisanych dla danego stanu, ważonych odsetkiem pacjentów przebywających w danym stanie i cyklu. Biorąc pod uwagę, że niezerowe koszty dotyczą jedynie stanów PFS (okres wolny od progresji) i PPS (okres po progresji choroby), całkowity koszt dla każdej z rozważanych opcji terapeutycznych można przedstawić ogólnie formułą:

$$koszt_{całkowity} = \sum_{t=1}^T \frac{PFS(t) \cdot koszt(PFS) + PPS(t) \cdot koszt(PPS)}{(1 + r_{koszt})^{t-1}},$$

gdzie $PFS(t)$ i $PPS(t)$ określają proporcję kohorty leczonych znajdującą się odpowiednio w stanach PFS i PPS w chwili czasu t , a sumowanie odbywa się po 1 dniowych cyklach aż do chwili czasu T odpowiadającej horyzontowi czasowemu modelu. Parametry $koszt(PFS)$ i $koszt(PPS)$ oznaczają cykliczne koszty w poszczególnych stanach i cyklach.

Przedstawiony koszt jest dyskontowany wg stopy dyskontowej r_{koszt} , przeliczonej ze stopy rocznej 5% na okres jednostki obliczeń w modelu (1 dzień).

Ponieważ leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerki może być kontynuowane tak długo, jak długo u pacjenta utrzymuje się korzyść kliniczna, czas trwania aktywnego leczenia w modelu (pazopanibu lub sunitynibu) jest determinowany przebiegiem krzywej przeżycia bez progresji (przy dodatkowych założeniach odnośnie maksymalnej długości leczenia, opisanych w dalszej części analizy). W modelu przyjęto, że po przerwaniu terapii aktywnej z udziałem porównywanych interwencji, pacjenci przez resztę życia otrzymują leczenie objawowe (BSC). Założenie to jest uzasadnione praktyką

kliniczną w warunkach polskich, w szczególności brakiem systemowej refundacji leków celowanych molekularnie w drugim i trzecim rzucie leczenia RCC w Polsce.

Analogicznie, łączne wyniki zdrowotne dla poszczególnych opcji leczenia RCC obliczono jako sumę – liczoną w jednodniowych cyklach i T -letnim horyzoncie – efektów przypisanych dla danego stanu, ważonych proporcją pacjentów w danym stanie i cyklu. Z uwagi na zerową użyteczność w stanie zgonu, całkowity efekt zdrowotny dla każdej z rozważanych grup można wyrazić wzorem:

$$efekt_{całkowity} = \sum_{t=1}^T \frac{PFS(t) \cdot efekt(PFS) + PPS(t) \cdot efekt(PPS)}{(1 + r_{efekt})^{t-1}}$$

Podobnie, $PFS(t)$ i $PPS(t)$ określają proporcję kohorty leczonych znajdującą się odpowiednio w stanach PFS i PPS w chwili czasu t , a sumowanie odbywa się po jednodniowych cyklach aż do osiągnięcia horyzontu modelu T . Parametry $efekt(PFS)$ i $efekt(PPS)$ oznaczają wynik zdrowotny zgromadzony w danym stanie zdrowotnym w pojedynczym cyklu modelu. W przypadku przyjęcia jako miary wyniku zdrowotnego lat życia skorygowanych o jakość ($QALY$), $efekt(PFS)$ i $efekt(PPS)$ jest iloczynem użyteczności w poszczególnych stanach (z uwzględnieniem ewentualnej redukcji użyteczności z powodu działań niepożądanych) oraz długości cyklu, natomiast w przypadku zyskanych lat życia (LYG) wartość tych parametrów odpowiada długości cyklu. Wyniki zdrowotne w analizie są dyskontowane wg stopy dyskontowej r_{efekt} , przeliczonej z rocznej stopy 3,5% dla wyników na jednostkę czasu stosowaną w cyklicznych obliczeniach (1 dzień).

1.2.11 Założenia i parametry modelu

Parametry modelu można podzielić na następujące kategorie: koszty i zużyte zasoby, modelowanie przeżycia i skuteczność kliniczna, użyteczności stanów zdrowia oraz pozostałe (dyskontowanie, horyzont modelu, założenia dotyczące struktury modelu, populacji). Szczegółowe omówienie przyjętych w modelu parametrów kosztowych, modelowania przeżycia oraz użyteczności, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.2.11.1 Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w ramach realizacji świadczeń finansowanych ze środków publicznych związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wybór źródeł danych na temat kosztów oparto na perspektywie analizy, co w praktyce oznacza wykorzystanie w tym celu materiałów Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

Nie zidentyfikowano kosztów niemedycznych oraz kosztów pośrednich stanowiących potencjalnie koszty różniące między porównywanymi strategiami leczenia.

W analizie kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni (pazopanib, sunitynib lub interferon alfa);
- podanie leków w ramach programu lekowego (pazopanib, sunitynib) lub chemioterapii (interferon alfa);
- diagnostyka i monitorowanie leczenia;
- leczenie działań niepożądanych;
- leczenie objawowe – opieka paliatywna (hospicjum domowe, hospicjum stacjonarne, oddział medycyny paliatywnej, poradnia medycyny paliatywnej).

Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących w 2012 roku:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. (*MZ 2012a*);
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (*MZ 2012b*);
- Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 27/2012*);
- Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (*NFZ 26/2012*);
- Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 11/2012*);

- Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna (NFZ 85/2011);
- Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 81/2011);
- Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (NFZ 79/2011);
- Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 72/2011).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2012 roku wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych (także w zakresie chemioterapii oraz programów lekowych) wynosi 52 zł. W przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej wycenę oparto na danych pochodzących ze wszystkich województw, dla których wybrano po 2 ośrodki i następnie obliczono wartość średnią.

1.2.11.1.1 Koszty jednostkowe leków

1.2.11.1.1.1 Pazopanib (Votrient®)

Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu leczniczego Votrient®, otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu Votrient®.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]
████	████████████████████	████	████
████	████████████████████	████	████
████	████████████████████	████	████
████	████████████████████	████	████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponieważ leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerki może być kontynuowane tak długo, jak długo u pacjenta utrzymuje się korzyść kliniczna, czas trwania leczenia inhibitorami wielokinazowymi (pazopanibu lub sunitynibu) w modelu jest determinowany przebiegiem krzywej przeżycia bez progresji przy dodatkowym założeniu, że leczenie trwa maksymalnie przez okres 2,5 roku (maksymalna długość terapii pazopanibem w badaniu *Hutson 2010*). W wariacie analizie wrażliwości założono brak ograniczeń dla maksymalnej długości leczenia inhibitorami wielokinazowymi.

1.2.11.1.1.2 Sunitynib (Sutent®)

Sunitynib jest aktualnie finansowany ze środków budżetowych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie raka nerki” (kod programu 03.0000.310.02; NFZ 27/2012). Zgodnie z treścią programu, obejmującego także stosowane w odrębnych wskazaniach substancje czynne ewerolimus i sorafenib, do leczenia sunitynibem w programie kwalifikują się pa-

cjenci z rozpoznaniem jasnokómkowym rakiem nerkowokomórkowym w stadium zaawansowanym, który nie był wcześniej poddawany farmakologicznemu leczeniu i w przypadku pierwotnego uogólnienia kwalifikuje się do wykonania nefrektomii.

Począwszy od 1 lipca 2012 roku, finansowanie leków dostępnych w programach lekowych będzie odbywać się w oparciu o „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (MZ 2012b), w odróżnieniu od dotychczasowej wyceny punktowej dla substancji czynnej w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. Sunitynib (produkt leczniczy Sutent®) jest dostępny w postaci opakowań zawierających 28 kapsułek w dawce 12,5, 25 lub 50 mg. Ceny za poszczególne opakowanie jednostkowe, zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych w programach lekowych, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Ceny jednostkowe preparatów zawierających sunitynib, stosowanych w programie leczenia raka nerki.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	5 340,36	5 714,19	5 714,19	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	10 680,72	11 428,37	11 428,37	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	21 361,45	22 856,75	22 856,75	0

Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za poszczególne opakowania produktu leczniczego [REDACTED]® jest proporcjonalna do zawartości substancji czynnej i wynosi [REDACTED]. Substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego są w całości finansowane przez płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.11.1.1.3 Interferon alfa

Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem immunoterapii interferonem alfa jest realizowane w ramach świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie chemioterapii. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 (załączniki C.32., C.33. i C.34 do *MZ 2012b*), w leczeniu rozpoznania „C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyłączeniem miedniczki nerkowej”, określonego według ICD 10, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], zaczerpnięte z najnowszego „Wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (*MZ 2012b*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Ceny jednostkowe preparatów zawierających interferon, stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp.a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp.a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	211,68	226,50	226,50	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	53,85	53,85	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	107,72	107,72	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	161,56	161,56	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest.	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest.	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	323,25	323,25	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln.j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest.	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	538,73	538,73	0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za poszczególne opakowania produktu leczniczego Roferon-a® jest proporcjonalna do zawartości substancji czynnej i wynosi [REDACTED] w przeliczeniu na 1 mln j.m. Podobnie jak w przypadku leków dostępnych w programach lekowych, substancje czynne stosowane w chemioterapii są refundowane w całości przez płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.11.1.2 Względna intensywność dawki (RDI)

Zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia podlega ilość substancji czynnej podana pacjentowi, natomiast niewykorzystane części postaci substancji czynnej nie są refundowane ze środków budżetowych (NFZ 27/2012). W celu bardziej realistycznej kalkulacji wydatków płatnika, koszty leków w modelu skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dostępne z badań klinicznych dane o względnej intensywności dawki poszczególnych leków (ang. *relative dose intensity*, RDI). RDI jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste

zużycie leku w stosunku do zużycia wg dawek należnych (zaplanowanych), z uwzględnieniem zarówno redukcji dawek zleconych leków i opóźnienia terminu rozpoczęcia kolejnych cykli.

Skorygowanie kosztów leków w modelu poprzez wskaźnik RDI jest dodatkowo uzasadnione faktem, że wyniki zdrowotne w badaniach klinicznych były z reguły oceniane w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), obejmującej także chorych którzy nie otrzymali pełnego zaplanowanego leczenia.

Względne intensywności dawki przyjęte w modelu dla poszczególnych interwencji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. RDI dla farmakoterapii zaawansowanego RCC w badaniach RCT.

Interwencja	RDI	Źródło / uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Alternatywne założenia dotyczące RDI przyjęto w ramach analizy wrażliwości. W szczególności rozważono scenariusz zakładający pełne zużycie przepisanych dawek (tj. RDI równe 100%) we wszystkich grupach aktywnej farmakoterapii.

1.2.11.1.3 Podanie leków

Inhibitory wielokinazowe (pazopanib, sunitynib) są lekami dostępnymi w postaci tabletek i stosowanymi samodzielnie przez pacjentów. Założono, że pazopanib i sunitynib będą wydawane choremu podczas comiesięcznej wizyty ambulatoryjnej, rozliczanej z płatnikiem poprzez świadczenie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 27/2012).

Interferon alfa jest dostępny w postaci roztworu do wstrzyknięć, wykonywanych podskórnie trzy razy w tygodniu przez specjalistę lub pacjenta. W analizie założono konserwatywnie, że interferon jest stosowany samodzielnie przez chorego, w związku z czym koszt podania immunoterapii obejmuje jedynie koszt okresowych wizyt ambulatoryjnych w celu wydania leku pacjentowi. Podobnie jak w przypadku stosowania inhibitorów wielokinazowych przyjęto, że wizyty w celu wydania leku odbywają się raz w miesiącu. Jako że interferon jest umieszczony w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, wizyty są rozliczane poprzez poradę ambulatoryjną związaną z chemiotera-

pią z „Katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia” (NFZ 26/2012). W analizie wrażliwości założono natomiast każdorazowe podanie interferonu w warunkach ambulatoryjnych.

Charakterystyki przyjętych w analizie świadczeń z katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono w tabeli.

Tabela 5. Wycena jednostkowa świadczeń w celu podania/wydania leków doustnych oraz immunoterapii podczas leczenia zaawansowanego RCC.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [zł]	Koszt dla płatnika [zł]
5.08.05.0000007 – porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00	104,00 / porada
5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00 / porada

Biorąc pod uwagę wycenę jednostkową porady ambulatoryjnej w zakresie programów lekowych oraz chemioterapii, założony koszt miesięczny podania leków wynosi 104 zł dla każdej z aktywnych grup leczenia.

1.2.11.1.4 Leczenie działań niepożądanych

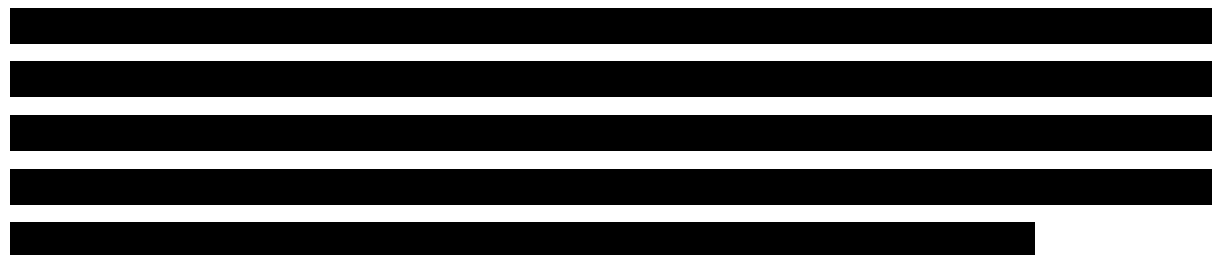
Koszty działań niepożądanych obliczono jako iloczyn częstości występowania poszczególnych działań oraz oszacowanego jednostkowego kosztu leczenia epizodu. W analizie uwzględniono działania niepożądane stopnia 3-4, występujące z częstością 5% lub więcej w przynajmniej jednym z porównywanych ramion modelu (pazopanib, sunitynib i interferon alfa). Założono, że koszt leczenia pojedynczego epizodu jest niezależny od otrzymanego leczenia przeciwnowotworowego, a działania niepożądane występują w pierwszym miesiącu od wprowadzenia terapii.

Częstości występowania działań niepożądanych stopnia 3-4 dla każdej z grup szacowano w oparciu o odsetki obserwowane w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego. Częstości w grupie pazopanibu pochodzą z badania VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011), w grupie ██████████

██████████ W przypadkach, gdy dane były dostępne w więcej niż jednym badaniu, obliczono średnią ważoną liczebnością pacjentów. Częstości poszczególnych działań niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Częstości działań niepożądanych stopnia 3-4 uwzględnionych w analizie dla poszczególnych interwencji I linii leczenia.

Działanie niepożądane st. 3/4	Pazopanib	Sunitynib	Interferon alfa
Anemia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Leukopenia	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■
Nadciśnienie tętnicze	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Nudności	■	■	■
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	■	■	■
Gorączka	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Astenia	■	■	■



Poniżej przedstawiono założone ścieżki postępowania terapeutycznego, wykorzystane w kalkulacji kosztów poszczególnych działań niepożądanych:

- Anemia – przyjęto, że leczenie ciężkiej anemii obejmuje podanie średnio dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych; wartość punktowa dla przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w Katalogu świadczeń do sumowania (załącznik 1c do zarządzenia NFZ 72/2011) wynosi 3,46 (za każdą jednostkę), przy cenie punktu równej 52 zł; pobyt pacjenta w celu przetoczenia koncentratu krwinek rozliczany jest w ramach grupy JGP S06 „Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” o wycenie 11 pkt., tj. 572 zł;
- Neutropenia – leczenie obejmuje jedną wizytę specjalistyczną w zakresie hematologii oraz zastosowanie pegfilgrastimu w cyklu, w którym wystąpił epizod neutropenii, w łącznej dawce 6 mg; cenę jednostkową pegfilgrastimu (6 mg) w wysokości 3 587,47 zł zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych obowiązującego od lipca 2012 r. (MZ 2012b); średni koszt porady am-

bulatoryjnej oszacowano na 68,32 zł (Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o wycenie 7 punktów z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; średnia cena punktu w hematologii równa 9,76, zob. Załącznik 4.2.1);

- Leukopenia – leczenie obejmuje jedną wizytę specjalistyczną w zakresie hematologii (średni koszt porady 68,32 zł);
- Trombocytopenia – założono, że proces leczenia ciężkiej trombocytopenii obejmuje podanie średnio dwóch jednostek koncentratu płytkowego; wartość punktowa dla przetoczenia koncentratu płytkowego w Katalogu świadczeń do sumowania (załącznik 1c do zarządzenia *NFZ 69/2009*) wynosi 1,73, a cena punktu jest równa 52 zł; pobyt pacjenta w celu przetoczenia koncentratu płytkowego jest rozliczany w ramach grupy JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” o wycenie 11 pkt., tj. 572 zł;
- Nadciśnienie tętnicze – leczenie działania niepożądanego obejmuje jedną poradę ambulatoryjną z zakresu kardiologii, zastosowanie lizynoprylu przez 90 dni w pojedynczej dawce 20 mg/dobę oraz metoprololu przez 90 dni w pojedynczej dawce 200 mg/dobę; średni koszt porady ambulatoryjnej w kardiologii wynosi 63,00 zł (7 punktów rozliczeniowych za świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; średnią cenę punktu oszacowano na 9,00 zł, zob. Załącznik 4.2.1); w kalkulacjach wykorzystano ceny najtańszych refundowanych preparatów lizynoprylu i metoprololu z perspektywy wspólnej płatników przeliczeniu na dzienną dawkę (lizynopryl: Ranopril 20 mg, 28 tabl.; cena detaliczna 17,88 zł, dopłata świadczeniobiorcy 13,14 zł; metoprolol: Metocard 100 mg, 30 tabl.; cena detaliczna 6,70 zł, dopłata świadczeniobiorcy 6,30 zł);
- Biegunka, nudności – w oparciu o założenie w modelu *PenTAG (Thompson Coon 2010)* przyjęto, że ciężka biegunka wymaga średnio 2 dni hospitalizacji, rozliczanej w warunkach polskich w ramach grupy JGP: „Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod P12)” o wycenie 30 pkt., tj. 1 560 zł; taką samą ścieżkę leczenia założono dla nudności stopnia 3-4;
- Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa – wizyta ambulatoryjna w zakresie onkologii; średni koszt porady onkologicznej wynosi 62,72 zł (świadczenie specjalistyczne 2-go typu z zakresu AOS; średnią cenę punktu oszacowano na 8,96 zł, zob. Załącznik 4.2.1);
- Gorączka – leczenie obejmuje wizytę ambulatoryjną onkologiczną (koszt porady 62,72 zł); w kalkulacjach nie uwzględniano kosztów leków o działaniu przeciwgorączkowym (paracetamol, ibuprofen), gdyż nie stanowią one obciążenia dla płatnika publicznego (kategoria OTC);
- Zmęczenie / astenia – leczenie obejmuje wizytę ambulatoryjną onkologiczną (koszt porady 62,72 zł).

Oszacowane koszty leczenia pojedynczych epizodów działań niepożądanych w podziale na perspektywę wspólną płatników oraz perspektywę wyłącznie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3/4.

Działanie niepożądane st. %	Koszt jednostkowy leczenia epizodu [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Anemia	████	████
Neutropenia	████	████
Leukopenia	████	████
Trombocytopenia	████	████
Nadciśnienie tętnicze	████	████
Biegunka	████	████
Nudności	████	████
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	████	████
Gorączka	████	████
Zmęczenie / astenia	████	████

1.2.11.1.5 Diagnostyka i monitorowanie leczenia

W analizie założono, że monitorowanie terapii w grupach leczenia aktywnego będzie odbywać się w ramach wizyty chorego, podczas której pacjentowi są wydawane/podawane leki. Stąd koszty wizyt monitorujących są wliczone w koszt podania leku. Dodatkowo dla programu leczenia zaawansowanego RCC przewidziano ryczałt za diagnostykę realizowany na okres kontraktu (1 rok). Z uwagi na bardzo zbliżony zakres monitorowania leczenia i rodzaju wykonywanych badań bez względu na stosowaną substancję czynną, koszt diagnostyki we wnioskowanym programie lekowym z udziałem pazopanibu założono na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie zdrowotnym (lekowym) „Leczenie raka nerki” z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu i ewerolimusu (kod programu 03.0000.310.02) w wysokości 34,4 punktów. Charakterystykę świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Świadczenie diagnostyki w programie leczenia raka nerki Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [zł]	Koszt dla płatnika [zł]
5.08.08.0000016 – Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	34,4	52,00	1 788,80

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, diagnostyka i monitorowanie immunoterapii RCC interferonem może być rozliczane poprzez kompleksowe świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, składające się z porady specjalistycznej oraz wykonywanych w trakcie tej porady badań laboratoryjnych lub obrazowych (NFZ 26/2012). Świadczenie realizowane jest w trybie ambulatoryjnym lub jednodniowym, nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Wycenę punktową świadczenia opartą na aktualnym „Katalogu świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia”, stanowiącym załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ (NFZ 26/2012), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wycena punktowa okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Całkowity koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52,00 zł	260,00 zł

W niniejszej analizie założono konserwatywnie, że świadczenie okresowej skuteczności chemioterapii jest realizowane raz na trzy miesiące.

Ponieważ aktywne leczenie trwa co najwyżej do momentu wystąpienia progresji choroby, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia ponoszone są w modelu jedynie w stanie wolnym od progresji choroby (PFS).

1.2.11.1.6 Leczenie objawowe i opieka terminalna (paliatywna)

Cykliczne koszty leczenia objawowego i opieki paliatywnej oszacowano w przeliczeniu na okres jednego miesiąca i przypisano w modelu do stanu progresji choroby w ramionach aktywnego leczenia (pazopanib, sunitynib, interferon alfa).

Z materiałów udostępnionych w Internecie przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej (opiekapaliatywna.org, data dostępu: 05.04.2010) wynika, że średni pobyt w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dnia, średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dnia, a na jednego pacjenta leczonego ambulatoryjnie przypada 3,5 wizyty w poradni w ciągu jednego roku. Dostępne są też fragmentaryczne dane na temat liczby leczonych w ramach dostępnych typów świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Tabela 10. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.

Województwo	Rok	HD		HS/OMP		PMP [liczba leczonych]
		Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	
Kujawsko-Pomorskie	2005	2 830	26,53	2 256	20,98	398
Lubelskie	2006	1 639	64,8	1 972	17	788
	2005	1 001	92	2 324	16,1	1 193
Małopolskie	2005	1 100	-	1 718	-	2 478
Warmińsko-mazurskie	2008	2 300	63	1 388	22,7	1 194
	2006	2 393	60	1 717	16	-
	2005	2 237	63	1 520	19,6	256
	2004	2 038	68,2	1 363	19,8	183
Lubuskie	2008	1 913	-	560	-	930

Powyższe liczby osób korzystających z różnych typów świadczeń nie są rozłączne, tzn. większość z nich objętych jest do zgonu (w ciągu roku) opieką ambulatoryjną (PMP), stacjonarną (HS, OMP), a także domową (HD).

W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie w poradni medycyny paliatywnej oraz pozostających w hospicjum domowym uwzględniono dodatkowo zużycie leków przeciwbólowych (w hospicjum stacjonarnym są one wliczone w koszt pobytu). W celu odnalezienia polskich danych dotyczących postępowania z chorymi w opiece hospicyjnej wykonano szybki przegląd literatury w bazie Medline i w zasobach Internetu. W wyniku przeglądu zidentyfikowano jedno badanie, którego autorzy zaprezentowali szczegółowe dane dotyczące terapii 40 chorych z jednego ośrodka w Polsce (*Mucha 2003*). Oceniana populacja składała się z pacjentów nowotworowych różnego pochodzenia. Obserwację prowadzono w okresie 01.07-01.12.2002 r. do zgonu (n = 36) bądź utraty kontaktu z pacjentem (n = 4). Problem bólu w dniu przyjęcia dotyczył 30 z 40 = 75% chorych, a ostatniego dnia obserwacji 36 z 40 = 90% badanych. Badanie wykonano w hospicjum stacjonarnym, ale przyjęto, że opisany sposób postępowania będzie zbliżony w przypadku pacjentów leczonych przeciwbólowo ambulatoryjnie lub w hospicjum domowym. W badaniu tym oceniono udział czasowy leczenia z zastosowaniem preparatów z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO, wyrażony w osobodniach danej terapii. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zużycie leków przeciwbólowych w opiece hospicyjnej.

Stosowane leki przeciwbólowe		Liczba osobodni	Odsetek
I stopień WHO	NLPZ lub paracetamol	91/784	11,6%
II stopień WHO	NLPZ lub paracetamol + tramadol	267/784	34,1%
	NLPZ lub paracetamol + silne opioidy	426/784	54,3%
III stopień WHO	morfiną samodzielnie	181/784	23,1%
	Fentanyl	245/784	31,2%
	fentanyl samodzielnie	31/784	4,0%
	fentanyl z morfiną „w razie bólu”	214/784	27,3%
	fentanyl z morfiną podawaną regularnie	120/784	15,3%

Z powyższych danych wynika, że wszyscy pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum otrzymywali przez cały czas niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol, pacjenci w II stopniu choroby WHO średnio 34,1% czasu pobytu leczenia byli dodatkowo tramadolem, a pacjenci w III stopniu choroby WHO przez średnio 65,7% czasu pobytu otrzymywali morfinę, a przez 31,2% – preparaty zawierające fentanyl.

Koszty jednostkowe związane z opieką pacjentów w terminalnej fazie choroby zaczerpnięto z materiałów Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ 79/2011), przyjęto, że całokształt opieki paliatywnej nad chorym (w tym farmakoterapia i monitorowanie stanu zdrowia) zawarty jest w wycenie osobodnia opieki nad pacjentem w przypadku hospicjum stacjonarnego (HS) i w oddziale medycyny paliatywnej (OMP), natomiast świadczenia w poradni medycyny paliatywnej (PMP) oraz w hospicjum domowym (HD) wymagają doliczenia kosztów farmakoterapii przeciwbólowej.

Średni koszt osobodnia pobytu w hospicjum (HS/OMP, HD) oraz jednostkowej wizyty ambulatoryjnej (PMP) obliczono na podstawie wyceny tych świadczeń przez NFZ na rok 2012 (zob. Rozdział 4.2.2).

Dodatkowo dla pacjentów leczonych w poradni medycyny paliatywnej lub w hospicjum domowym doliczono koszty farmakoterapii przeciwbólowej. W tym celu obliczono średni koszt refundacji preparatów odpowiadających 3-stopniowej drabinie analgetycznej WHO. W kalkulacjach uwzględniono dawkowanie zgodne z DDD oraz ceny preparatów stanowiących podstawę limitu w danej grupie limitowej lub najtańszych preparatów zawierających daną substancję czynną, biorąc pod uwagę w pierw-

szej kolejności preparaty stosowane doustnie (MZ 2012a). Dzienny koszt stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wynosi 0,34 zł (ketoprofen; preparat Profenid 30 tabl. 100 mg), koszt za DDD morfiny o przedłużonym uwalnianiu – 3,34 zł (Doltard 20 tabl. 100 mg), a koszt tramadolu – 1,70 zł (Tramal Retard 30 tabl. 100 mg). W kalkulacji dziennego kosztu fentanylu, stosowanego najczęściej poprzez transdermalny system terapeutyczny, założono stosowanie jednego plastra co 72 godziny (Kostrzewa-Itrych 2011). Kwota refundacji fentanylu, obliczona w oparciu o cenę jednostkową preparatu Dolforin (system transdermalny, 50 µg/h, 5 szt.), wynosi 5,84 zł/dzień.

Koszty leków przeciwbólowych z perspektywy wspólnej płatników, tj. z uwzględnieniem współpłacenia ze strony chorego, wyniosły odpowiednio: 0,69 zł (NLPZ), 3,34 zł (morfiny), 2,42 zł (tramadol) i 6,21 zł (fentanyl) w przeliczeniu na dawkę dobową.

Tabela 12. Oszacowanie kosztu leczenia objawowego w zaawansowanym RCC (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna).

	Zużycie na pacjenta / rok	Koszt jednostkowy [zł]	Koszty dodatkowej farmakoterapii [zł/tydzień]	Łączny koszt na jednego pacjenta [zł]
Poradnia medycyny paliatywnej (PMP)				
Hospicjum stacjonarne lub oddział medycyny paliatywnej (HD/OMP)				
Hospicjum domowe (HD)				
Średnia [zł/pacjent/miesiąc]				

* Koszty w skali rocznej

Ostatecznie, oszacowany średni miesięczny koszt leczenia paliatywnego jednego pacjenta wynosi [redacted] perspektywy płatnika. Analogiczny koszt ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, wynosi [redacted]

W ramach analizy wrażliwości rozważono warianty minimalnego i maksymalnego kosztu leczenia paliatywnego, [redacted]

[redacted] (zob. Tabela 10):

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 10

[Redacted text block]

Tabela 10

[Redacted text block]

1.2.11.2 Ocena wyników zdrowotnych

1.2.11.2.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.11.2.1.1 Funkcje przeżycia w grupie referencyjnej (interferon alfa)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 13. Oszacowane parametry funkcji przeżycia OS i PFS Weibulla w ramieniu referencyjnym modelu.

Wskazanie	Grupa referencyjna w modelu	PFS		OS	
		κ	λ^*	κ	λ^*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 3. Oszacowane funkcje przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów leczonych interferonem alfa w leczeniu I linii mRCC.



[Redacted text]

1.2.11.2.1.2 Skuteczność kliniczna – hazard względny OS i PFS

[Redacted text]

Wykres 4. Sieć porównań w badaniach RCT dla pazopanibu, sunitynybu, IFN-alfa i placebo w leczeniu I linii mRCC.



[Redacted text block]

1.2.11.2.1.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.11.2.1.2.2 *Przeżycie całkowite (OS)*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.11.2.1.3 Funkcje przeżycia w grupach inhibitorów wielokinazowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 14. Parametry funkcji przeżycia OS i PFS Weibulla w porównywanych ramionach modelu.

Interwencja	PFS		OS	
	κ	λ^*	κ	λ^*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Wykres 5. Oszacowane funkcje Weibulla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych ramionach modelu I linii leczenia zaawansowanego RCC.



[Redacted text block]

1.2.11.2.2 Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text block]

1.2.11.2.2.1 Przegląd systematyczny

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania zastosowaną w wymienionych bazach.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia RCC.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	utility OR quality of life OR QALY OR quality adjusted life years
#2	time trade off OR standard gamble OR category scale OR linear scale OR linear analog OR visual scale
#3	index of wellbeing OR quality of wellbeing OR qwb
#4	euro qol OR euro qual OR eq-5d OR eq5d OR eq 5d OR euroqol OR euroqual
#5	hye OR hyes OR health year equivalent OR health years equivalent
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

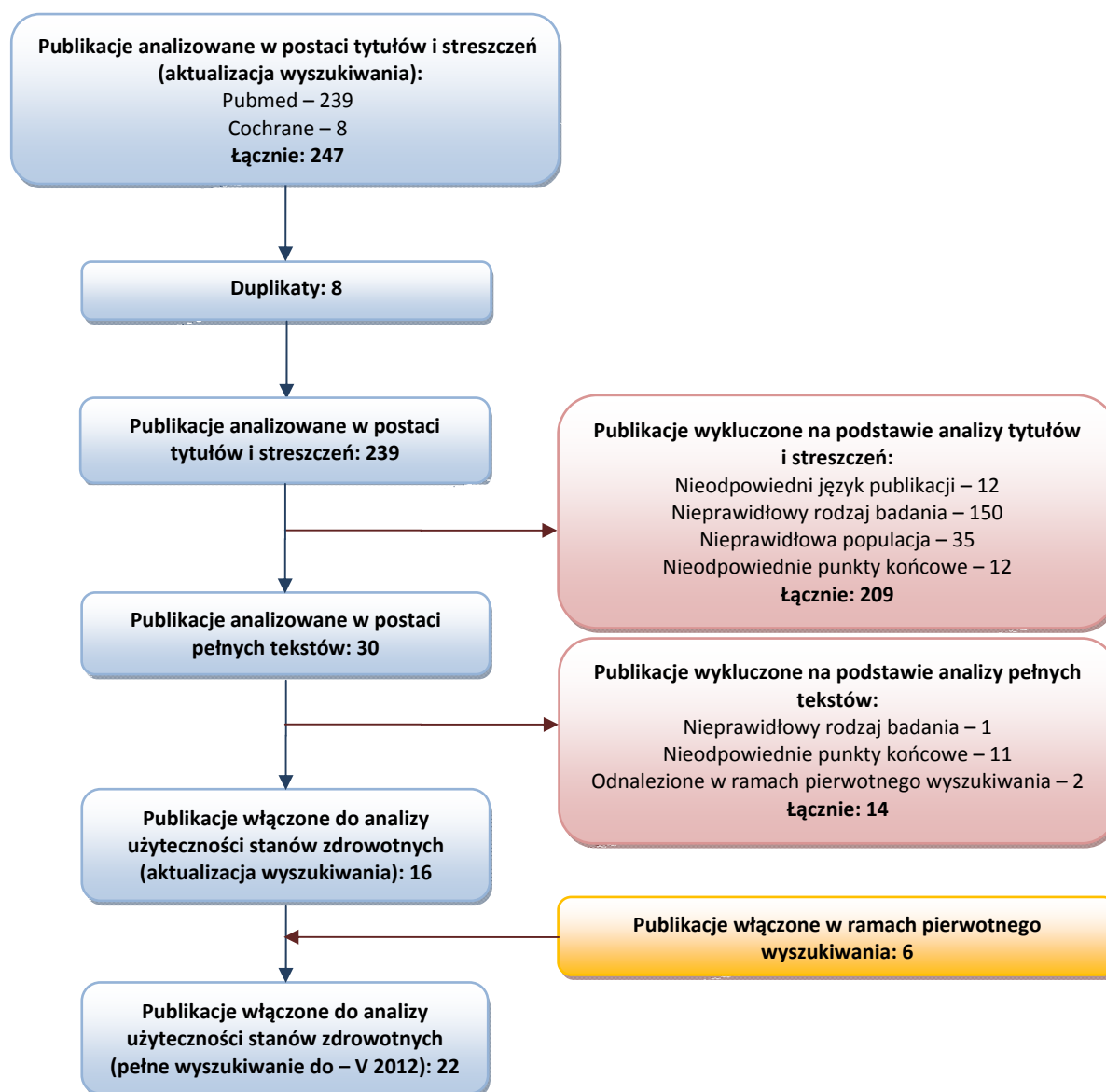
#7	renal OR kidney OR clear cell OR clear-cell
#8	cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm
#9	metastatic OR advanced
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9
#11	Limits: Humans, English, Polish

Data ostatniego wyszukiwania: 18 maj 2012 r. (data aktualizacji pierwotnego wyszukiwania, obejmująca zakres czasowy: 1.01.2010 – 18.05.2012).

W wyniku zastosowania powyższej strategii wyszukiwania uzyskano 767 trafień w bazie Pubmed i 68 w bazie Cochrane Library, łącznie 835 trafień (w tym 247 w ramach wykonanej aktualizacji), z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniły 22 publikacje.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (badania użyteczności).



Do analizy włączono – poza wspomnianym raportem *PentAG* (Thompson Coon 2010) – 12 analiz kosztów-użyteczności (Benedict 2011, Calvo Aller 2011, Botteman 2011, Casciano 2011, Chabot 2010, Chang 2011, Hoyle 2010, Hoyle 2010a, Paz-Ares 2010, Purmonen 2008, Remák 2008, Wu 2012), zawierających oszacowania użyteczności dla stanów zdrowotnych zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, oraz 1 publikację (Pitt 2010) przedstawiającą krytyczną ocenę analizy ekonomicznej złożonej do oceny przez NICE przez producenta ewerolimusu, w której przytoczono zastosowane wartości użyteczności. Ponadto opisano 6 publikacji (Castellano 2009, Cella 2008, Cella 2010, Cella 2012, Zbrozek 2010, Eimer 2011, Escudier 2009a) przedstawiających badania jakości życia chorych włączonych do badań RCT, zawierające oszacowania w skali użyteczności EQ-5D w podziale na otrzymywane leczenie, oraz publikację Swinburn 2010, w której oceny użyteczności stanów zdrowotnych

występujących w mRCC dokonano przy użyciu metody handlowania czasem (*TTO*, z ang. *time trade-off*) wśród populacji ogólnej zamieszkującej Wielką Brytanię.

W publikacji *Benedict 2011* przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności trzech terapii (sunitynib, sorafenib i bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa – IFN- α) stosowanych w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego. W modelu, dla terapii pierwszoliniowej, wykorzystano dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z badania RCT III fazy porównującego sunitynib i IFN- α w leczeniu I linii zaawansowanego RCC (główna publikacja badania: *Motzer 2007*). W modelowaniu leczenia drugoliniowego oraz paliatywnego wykorzystano wartości użyteczności zaczerpnięte z badania II fazy dla sunitynibu stosowanego w leczeniu II linii przerzutowego RCC (*Motzer 2006*). Pomiar użyteczności w badaniach klinicznych wykonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, jednakże wartości użyteczności nie zostały przedstawione w publikacjach opisujących badania kliniczne.

Ten sam zestaw danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych występujących w zaawansowanym RCC, zastosowano w kolejnym z odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności analizie ekonomicznej *Calvo Aller 2011* opisującej koszty-użyteczności sunitynibu (w porównaniu z sorafenibem i bewacyzumabem w skojarzeniu z IFN- α) stosowanego w I linii leczenia przerzutowego RCC.

W publikacji *Botteman 2011* opisano analizę kosztów-użyteczności stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z przerzutami do kości występującymi u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Również i w tym badaniu wykorzystano dane dotyczące wyjściowej użyteczności w momencie rozpoczęcia leczenia, pochodzące z badania RCT III fazy, porównującego zastosowanie sunitynibu i IFN- α w leczeniu I linii zaawansowanego RCC (opisane w badaniu *Cella 2008*), w którym użyteczności stanów zdrowotnych oszacowano stosując kwestionariusz EQ-5D.

Celem badania *Casciano 2011* była ocena kosztów-użyteczności ewerolimusu w porównaniu do sorafenibu stosowanych w terapii pacjentów z mRCC nieodpowiadających na leczenie sunitynibem. Jako że w badaniach RCT dla rozważanych interwencji nie analizowano wpływu leków na jakości życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality-of-life*), w analizie zaadaptowano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych pochodzące z analizy *PenTAG*, jako najbardziej odpowiadające rozważanej populacji.

W badaniu *Castellano 2009* przedstawiono wyniki oceny wpływu na HRQoL terapii sunitynibem, w porównaniu do leczenia IFN- α . 304 pacjentów z mRCC, uczestników badania RCT III fazy sunitynibu, wypełniło kwestionariusze EQ-5D i EQ-VAS (mierzącego ogólny stan zdrowia pacjentów na wizualnej

skali analogowej)), oraz kwestionariusze czynnościowej oceny terapii nowotworów: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) i *FACT-Kidney Symptom Index-15 item* (FKSI-15). Pomiarów dokonano w 1. i 28. dniu każdego cyklu terapii, a w publikacji uwzględniono dane pochodzące z 6 cykli (badanie w toku).

Również w publikacjach *Cella 2008* i *Cella 2010* przedstawiono wyniki badania HRQoL, przeprowadzonego w ramach badania RCT III fazy porównującego sunitynib i IFN- α w leczeniu I linii mRCC. W badaniu łącznie wzięło udział 750 pacjentów, a pomiarów dokonano w momencie włączenia do badania, w 1., 28., i 42. dniu terapii, oraz w momencie zakończenia leczenia lub jego przerwania. Jakość życia mierzono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D i EQ-VAS, FACT-G oraz FKSI-15. W opracowaniach nie przedstawiono użyteczności w podziale na stany zdrowotne mRCC, co ogranicza możliwość wykorzystania tych danych na potrzeby niniejszej analizy.

W badaniu *Cella 2012* przedstawiono wyniki dotyczące oceny HRQoL, przeprowadzonej w ramach badania RCT III fazy oceniającego stosowanie pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Pomiarów HRQoL dokonano wśród 435 pacjentów przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ C30 (z ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) oraz indeksu EQ-5D i EQ-VAS, w trakcie wizyt w 6., 12., 18., 24. i 48. tygodniu oraz na końcu badania. Analizowane zmiany przedstawiono jako czas do pogorszenia HRQoL, w oparciu o odsetek pacjentów (w ramieniu pazopanibu i placebo), u których odnotowano 20% spadek w stosunku do wartości wyjściowej (10% i 30% – w analizie wrażliwości). Analizowano również poprawę HRQoL w kontekście osiągniętej najlepszej odpowiedzi na leczenie, ocenianej według kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), które wyróżniają: odpowiedź całkowitą (CR, z ang. *complete response*), odpowiedź częściową (PR, z ang. *partial response*), chorobę stabilną (SD, z ang. *stable disease*), a także progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*).

W publikacji *Chabot 2010* przedstawiono krytykę analizy ekonomicznej opłacalności sunitynibu w porównaniu z interferonem w I linii leczenia chorych z mRCC, przedstawianej do oceny decydnym kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej. W analizie kosztów-efektywności wykorzystano wartości użyteczności zaczerpnięte z badań RCT III i II fazy dla sunitynibu jako, odpowiednio, pierwszo- i drugoliniowej terapii mRCC, w których dane dotyczące użyteczności zebrano przy pomocy instrumentu EQ-5D.

Badanie *Chang 2011* jest analizą ekonomiczną oceniającą 9 różnych strategii leczenia oszczędzającego miąższ nerki stosowanych u pacjentów z niewielkim, niedającym symptomów, guzem nerki. W zaprezentowanym modelu, z dożywotnim horyzontem czasowym, wyróżniono stan przerzutowego

RCC, w którym w I linii leczenia stosuje się sunitynib, w przypadku progresji choroby w II linii włączone jest leczenie sorafenibem lub ewerolimusem, a u pacjentów z dalszą progresją choroby stosuje się BSC. Użyteczności dla tych stanów zdrowotnych, oszacowano na podstawie danych *Medical Expenditure Panel Survey*.

W publikacji *Escudier 2009a* przedstawiono wyniki badania RCT II fazy porównującego leczenie sunitynibem stosowanym raz dziennie u chorych z mRCC po niepowodzeniu terapii cytokinami. W badaniu wzięło udział 107 pacjentów, u których dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowotnych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.

Celem badania *Hoyle 2010* była analiza kosztów-użyteczności sorafenibu (vs BSC) stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego RCC, przeprowadzona z perspektywy brytyjskiego płatnika za usługi zdrowotne. Zastosowane wartości użyteczności dla stanów PFS (z ang. *progression free survival* – czas wolny od progresji) i PD (z ang. *progressive disease* – progresja choroby) pochodzą z badania RCT fazy II sunitynibu, w którym do oceny użyteczności zastosowano kwestionariusz EQ-5D.

W publikacji *Hoyle 2010a* przedstawiano analizę ekonomiczną, wykonaną z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego, oceniającą opłacalność stosowania w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym źle rokującym RCC terapii temsyrolimusem w porównaniu do leczenia IFN- α . Dane dotyczące użyteczności dla stanów PFS i PD, do których oceny użyto kwestionariusz EQ-5D, pochodzą z badania RCT III fazy temsyrolimusu.

Badanie *Paz-Ares 2010* jest kolejną analizą ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania sunitynibu (vs BSC) w leczeniu pacjentów z mRCC, u których wystąpiła progresja choroby po immunoterapii lub jej nietolerancja. Analiza wykonana została z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego. Użyteczności stanów zdrowotnych zebrano, stosując do tego celu kwestionariusz EQ-5D, w 1-28 dnia terapii, w ramach badania II fazy sunitynibu w II linii leczenia mRCC.

Kolejna odnaleziona publikacja – *Pitt 2010*, stanowi krytyczny przegląd badań będących źródłem danych na temat skuteczności i kosztowej efektywności terapii, przedstawionych w przygotowanym do oceny przez NICE raporcie HTA dotyczącym zastosowania ewerolimusu w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego RCC. Raport wykonany został przez zewnętrzną organizację, niezależną od NICE – *Evidence Review Group* (ERG), w ramach przeprowadzanej oceny. W dostarczonym przez firmę Novartis Pharmaceuticals raporcie przedstawiono użyteczności dla dwóch stanów zdrowotnych – choroba stabilna i progresja choroby. Zarzutem ze strony ERG był fakt, iż wartości użyteczności nie bazowały na danych EQ-5D, co powoduje niską ocenę ich wiarygodności.

Użyteczności dla stanów zdrowotnych mRCC w II linii leczenia przedstawiono w analizie kosztów-efektywności sunitynibu, przeprowadzonej z perspektywy systemu opieki zdrowia w Finlandii (*Purmonen 2008*). Przyjęte w analizie oszacowania, pochodzące z niekontrolowanej próby klinicznej II fazy sunitynibu stosowanego po niepowodzeniu leczenia cytokinami, zebrano stosując kwestionariusz EQ-5D.

W odnalezionej analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność zastosowania sunitynibu zamiast IFN- α w pierwszej linii leczenia mRCC w Stanach Zjednoczonych (*Remák 2008*), po raz kolejny przedstawiono użyteczności pochodzące z dwóch badań klinicznych dla sunitynibu w przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Oszacowania dla pierwszej linii leczenia pochodziły z badania RCT III fazy porównującego sunitynib z interferonem alfa u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (główna publikacja badania: *Motzer 2007*), natomiast indeksy użyteczności dla drugiej linii leczenia obliczono na podstawie użyteczności z badania II fazy bez grupy kontrolnej (*Motzer 2006*). W obu badaniach klinicznych pomiary użyteczności wykonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Celem badania *Swinburn 2010* była ocena społecznych preferencji związanych z nowymi terapiami dostępnymi dla pacjentów z mRCC. W oparciu o przegląd literatury oraz opinie ekspertów klinicznych opisano 13 stanów zdrowotnych występujących w przebiegu mRCC oraz w jego leczenia pierwszoliniowym, które następnie zostały zweryfikowane przez lekarzy i pacjentów. Użyteczności stanów zdrowotnych zostały oszacowane przy pomocy metody TTO, przez 100 ochotników zrekrutowanych za pomocą ogłoszeń prasowych wśród mieszkańców Wielkiej Brytanii.

W publikacji *Thompson Coon 2010* opisano model kosztów-efektywności *PenTAG*, wykonany dla agencji NICE w celu porównawczej oceny aktualnie dostępnych schematów farmakoterapii mRCC w Wielkiej Brytanii. Z uwagi na ograniczoną wiarygodność danych pochodzących ze źródeł publikowanych, w modelu wykorzystano oszacowania użyteczności pochodzące z analiz ekonomicznych przedstawianych przez producentów leków w ramach wniosków refundacyjnych. W modelu pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC wykorzystano użyteczności przedstawione w modelu korporacyjnym dla leku Sutent® (sunitynib). W odróżnieniu od analizy wnioskodawcy, w której wartości użyteczności były dodatkowo zależne od otrzymywanego leczenia (przyjęta użyteczność w stanie PFS dla sunitynibu była wyższa niż w grupie IFN- α dla analogicznego stanu zdrowotnego), model *PenTAG* zakłada jednakowe użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowotnych w obu porównywanych grupach. Oszacowania te pochodzą z badania RCT III fazy porównującego sunitynib z interferonem (główna publikacja *Motzer 2007*), jednak nie zostały one przedstawione w publikacjach opisujących badanie. Dane pochodzące z analizy producenta leku Sutent® przyjęto także w modelu *PenTAG* dru-

giej linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Podobnie dane wykorzystane w analizie użyteczności wyznaczono w ramach badania klinicznego (Motzer 2006).

W badaniu Wu 2012 przedstawiono, przeprowadzoną z perspektywy chińskiego systemu zdrowotnego, analizę kosztów-użyteczności pięciu strategii leczenia I-liniowego mRCC (IFN- α , IL-2, IL-2 + IFN- α , sunitynibu, bewacyzumab + IFN- α). Dane dotyczące użyteczności (stany zdrowotne: PFS i PD) zaczerpnięto z literatury – badanie Hoyle 2010a.

Celem badania Zbrozek 2010 była ocena wpływu, stosowanej u pacjentów z zaawansowanym RCC terapii temsyrolimusem, IFN- α oraz terapii skojarzonej, na przeżycie całkowite (OS), jak również jego jakość – analiza skorygowanego o jakość czasu bez symptomów progresji i toksyczności (Q-TWiST, z ang. *quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity*), przeprowadzona w oparciu o dane z badania RCT III fazy Global ARCC (*Advanced Renal Cell Carcinoma study*). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych (TOX – okres, w którym wystąpiły działania niepożądane [AEs, z ang. *adverse events*] III/IV stopnia, REL – okres od progresji choroby do śmierci, TWiST – okres bez symptomów progresji choroby lub toksyczności związanej z AEs) zebrano przy pomocy badania kwestionariuszowego EQ-5D przeprowadzonego wśród 626 pacjentów.

Te same wyniki badania jakości życia, przeprowadzonego w ramach badania Global ARCC, przedstawiono w publikacji Eimer 2011.

Pochodzące z odnalezionych badań oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych występujących w raku nerki przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono użyteczności jedynie dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom obecnym w modelu, należy jednak zauważyć, że w części opisywanych badań źródłowych wyróżniono dodatkowe stany, dla czytelności nieobjęte poniższym zestawieniem.

Tabela 16. Opublikowane wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z mRCC.

Badanie	Metoda pomiaru	Stan/zdarzenie	Użyteczność
		IFN- α : leczenie w I linii	0,730
Benedict 2011;	EQ-5D	sunitynib: leczenie I linii (okres przyjmowania leku)	0,718
		sunitynib: leczenie I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku)	0,758
Calvo Aller 2011	EQ-5D	Sorafenib: leczenie I linii	0,731
		bewacyzumab + IFN- α : leczenie w I linii	0,730
		Leczenie w II linii	0,6398

Badanie	Metoda pomiaru	Stan/zdarzenie		Użyteczność
		okres po zakończeniu leczenia w II linii		0,560
<i>Botteman 2011</i>	EQ-5D	przerzutowy RCC, wartość wyjściowa w momencie rozpoczęcia leczenia I linii		0,76
			stabilna choroba (PFS) bez AEs	0,76
<i>Casciano 2011</i>	bd.	zaawansowany RCC, leczenie II linii	stabilna choroba (PFS) z AEs	0,71
			PD	0,68
<i>Castellano 2009</i>	EQ-5D	przerzutowy RCC, leczenie I linii, wartości wyjściowe	sunitynib	0,72
			IFN-α	0,74
			wartość wyjściowa (w momencie rozpoczęcia leczenia I linii)	0,76
<i>Cella 2008</i>	EQ-5D	zaawansowany RCC	leczenie I linii: sunitynib	0,762
			leczenie I linii: IFN	0,725
			sunitynib	0,75
			(łączna populacja)	0,69
<i>Cella 2010</i>	EQ-5D	zaawansowany RCC, leczenie I linii	sunitynib	0,72
			IFN	0,71
			(populacja europejska)	0,77
			(populacja amerykańska)	0,75
			rodzaj terapii: Placebo Pazopanib	
			wartość wyjściowa	0,73 0,72
			6. tydzień leczenia	0,72 0,71
		przerzutowy RCC pazopanib vs placebo	12. tydzień leczenia	0,75 0,70
			18. tydzień leczenia	0,76 0,71
<i>Cella 2012</i>	EQ-5D		24. tydzień leczenia	0,76 0,71
			48. tydzień leczenia	0,80 0,79
		zmiana wartości użyteczności w momencie osiągnięcia najlepszej odpowiedzi na terapię (wg kryteriów RECIST*) w stosunku do wartości wyjściowej	CR/PR	0,03 -0,01
			SD	0,01 -0,05
			PD	-0,15 -0,14
<i>Chabot 2010</i>	EQ-5D	sunitynib: leczenie w I linii (okres przyjmowania leku)		0,72125
		sunitynib: leczenie w I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku)		0,75987
		IFN-α: leczenie w I linii		0,71530

Badanie	Metoda pomiaru	Stan/zdarzenie	Użyteczność	
		leczenie w II linii	0,63090	
		BSC	0,55090	
		sunitynib: leczenie I linii	0,73	
<i>Chang 2011</i>	bd.	przerzutowy RCC	sorafenib lub ewerolimus: leczenie II linii	0,7
			BSC	0,55
<i>Escudier 2009a</i>	EQ-5D	przerzutowy RCC, okres leczenia II linii: sunitynib	0,80	
			PFS	0,76
<i>Hoyle 2010</i>	EQ-5D	zaawansowany RCC, II linia leczenia	PD	0,68
			PFS	0,60
<i>Hoyle 2010a</i>	EQ-5D	zaawansowany źle rokujący RCC, I linia leczenia	PD	0,45
			PFS	0,764
<i>Paz-Ares 2010</i>	EQ-5D	zaawansowany RCC, II linia leczenia: sunitynib lub BSC	PD	0,698
			Użyteczność po progresji	0,731
			SD	0,76
<i>Pitt 2010</i>	bd.	zaawansowany RCC, II linia leczenia: ewerolimus + BSC vs BSC	PD	0,68
			PFS	0,764
<i>Purmonen 2008</i>	EQ-5D	RCC, II linia leczenia	PD	0,731
		IFN- α : leczenie I linii	0,71530	
		sunitynib: leczenie I linii (okres przyjmowania leku)	0,72125	
<i>Remák 2008</i>	EQ-5D	sunitynib: leczenie I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku)	0,75987	
		leczenie II linii	0,63090	
		okres po zakończeniu leczenia II linii	0,55090	
<i>Swinburn 2010</i>	TTO	choroba stabilna (PFS)	0,795	
		progresja choroby (PD)	0,355	
		I linia leczenia: sunitynib, bewacyzumab + IFN, IFN	PFS	0,78
			PD	0,70
<i>Thompson Coon 2010 (model Pen-TAG)</i>	EQ-5D	I linia leczenia (populacja z niekorzystnym rokowaniem): temsyrolimus, IFN	PFS	0,60
			PD	0,45
		II linia leczenia lub brak kwalifikacji do leczenia interferonem: sorafenib, BSC	PFS	0,76

Badanie	Metoda pomiaru	Stan/zdarzenie	Użyteczność
			PD
			0,68
<i>Wu 2012</i>	bd.	przerzutowy RCC, I linia leczenia: IFN- α , IL-2, IL-2 + IFN- α , sunitynib, bewacyzumab + IFN- α	PFS
			0,60
			PD
			0,45
<i>Zbrozek 2010</i>	EQ-5D	zaawansowany RCC, I linia leczenia: temsyrolimus, IFN- α , temsyrolimus + IFN- α	TOX – okres, w którym wystąpiły AEs III/IV stopnia
			0,585
<i>Eimer 2011</i>			REL – progresja choroby
			0,587
			TWIST – okres bez symptomów progresji choroby lub toksyczności związanej z AEs
			0,689

* – kryteria RECIST odpowiedzi na leczenie: CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa;
SD – choroba stabilna; PD – progresja choroby;
AEs – działania niepożądane;
bd. – brak danych;
BSC – wyłączone leczenie objawowe;

IFN – interferon;
IL-2 – interleukina 2;
PD – progresja choroby;
PFS – czas wolny od progresji.

1.2.11.2.2.1.1 Badanie VEG105192

W badaniu VEG105192 (główna publikacja Sternberg 2010) jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (wersja 3) oraz EuroQol (EQ-5D) w chwili rozpoczęcia leczenia oraz w 6, 12, 18, 24 i 48 tygodniu badania. Użyteczności EQ-5D obliczono w oparciu o brytyjską normę populacyjną. Część wyników pochodzących z tego badania zamieszczono w publikacji Cella 2012, opisaney w ramach wykonanego przeglądu. Pozostałe, niepublikowane dane przedstawiono poniżej.

Średnie wartości wyjściowe użyteczności w badaniu VEG105192 wynosiły 0,716 (SD = 0,248) w grupie pazopanibu i 0,732 (SD = 0,239) w grupie placebo. W analizie porównawczej przeprowadzonej za pomocą modelu mieszanego z powtórzonymi pomiarami nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pazopanibem a placebo w ocenie zmiany EQ-5D względem wartości wyjściowej w żadnym z rozpatrywanych punktów czasowych. Różnice między grupami nie osiągnęły poziomu określonego w badaniu jako minimalna różnica istotna klinicznie, wynosząca 0,08 dla skali EQ-5D. W publikacjach opisujących wyniki badania (Sternberg 2010, Cella 2012) zostały przedstawione różnice między grupami w skali EQ-5D (wraz z wartością p) dla każdego tygodnia pomiaru (6, 12, 18, 24 i 48 tydzień), nie podano jednak średnich użyteczności zarówno w podziale na otrzymywaną terapię, linię leczenia, jak i stan zdrowotny.

[Redacted text]

Tabela 17. Użyteczności EQ-5D w okresie bez progresji (PFS) i po progresji (PPS), obserwowane w grupach placebo i pazopanibu w badaniu VEG105192.

Populacja	Stan zdrowotny	Placebo		Pazopanib		Wszyscy pacjenci	
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 18. Użyteczności EQ-5D u pacjentów z epizodami działań niepożądanych i bez epizodów w badaniu VEG105192.

Działanie niepożądane	Wartości surowe (nieskorygowane)					Różnica (zdarzenie vs brak zdarzenia) Średnia (SE)	Różnica skorygowana
	Populacja ze zdarzeniem		Populacja bez zdarzenia				
	N*	Średnia (SE)	N*	Średnia (SE)			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Działanie niepożądane	Wartości surowe (nieskorygowane)					
	Populacja ze zdarzeniem		Populacja bez zdarzenia		Różnica (zdarzenie vs brak zdarzenia)	Różnica skorygowana
	N*	Średnia (SE)	N*	Średnia (SE)	Średnia (SE)	

* – N oznacza łączną liczbę pomiarów w skali EQ-5D w populacji badanych;
bd. – brak danych.

1.2.11.2.2.1.2 Badanie Oxford Outcomes

Celem badania *Oxford Outcomes* było wyznaczenie użyteczności z perspektywy społeczeństwa dla zdefiniowanych stanów zdrowotnych zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – choroby stabilnej (z lub bez współistniejących działań niepożądanych) oraz progresji choroby. Opisy stanów zdrowotnych przygotowano w oparciu o przegląd literatury, we współpracy z trzema lekarzami i pielęgniarką z doświadczeniem w postępowaniu z pacjentami chorymi na zaawansowanego raka nerki. Ocenę użyteczności przeprowadzono bezpośrednią metodą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) w grupie 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Wstępne wyniki badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia w mRCC, uzyskane w badaniu Oxford Outcomes.

Stan/zdarzenie	Użyteczność	95% CI	Redukcja użyteczności *
Choroba stabilna, bez obecności działań niepożądanych	0,795	(0,761; 0,830)	-
Progresja choroby	0,355	(0,299; 0,412)	0,440
Choroba stabilna + anemia st. 3-4	0,676	(0,630; 0,722)	0,119
Choroba stabilna + biegunka st. 1-2	0,690	(0,641; 0,738)	0,105
Choroba stabilna + biegunka st. 3-4	0,534	(0,482; 0,586)	0,261
Choroba stabilna + zmęczenie st. 1-2	0,751	(0,710; 0,792)	0,044
Choroba stabilna + zmęczenie st. 3-4	0,591	(0,543; 0,639)	0,204
Choroba stabilna + erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa st. 3-4	0,469	(0,414; 0,524)	0,326
Choroba stabilna + zapalenie śluzówek st. 1-2	0,726	(0,681; 0,771)	0,069
Choroba stabilna + zapalenie śluzówek st. 3-4	0,526	(0,476; 0,575)	0,269
Choroba stabilna + nudności st. 1-2	0,635	(0,587; 0,683)	0,160

Stan/zdarzenie	Użyteczność	95% CI	Redukcja użyteczności *
Choroba stabilna + nudności st. 3-4	0,540	(0,486; 0,593)	0,255
Choroba stabilna + nadciśnienie st. 3-4	0,642	(0,594; 0,690)	0,153

* – względem stanu choroby stabilnej bez działań niepożądanych.

Użyteczność w chorobie stabilnej bez obecności działań niepożądanych wyniosła 0,795 (95% CI: 0,761; 0,830). Wystąpienie progresji wiązało się ze spadkiem użyteczności do poziomu średnio 0,355 (95% CI: 0,299; 0,412), co oznacza bezwzględną redukcję równą 0,44 (55%) w odniesieniu do stanu choroby stabilnej. Redukcja użyteczności na skutek działań niepożądanych wahała się w zakresie od 0,044 dla zmęczenia 1-2 stopnia do 0,326 w przypadku ciężkiej erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

1.2.11.2.2.2 Wartości przyjęte w modelu

Użyteczności w niniejszym modelu przyjęto w oparciu o dane dla pierwszej linii leczenia. Podobnie jak w modelu [REDAKTOWANE] założono, że wartości użyteczności są zależne od statusu progresji choroby oraz niezależne od rodzaju otrzymywanego leczenia (co oznacza, że użyteczności dla stanów PFS i PPS różnią się między sobą, lecz są jednakowe w grupach pazopanibu i komparatorów). W analizie uwzględniono także redukcję użyteczności spowodowaną występowaniem działań niepożądanych, biorąc pod uwagę – podobnie jak w analizie kosztów – działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością co najmniej 5% w przynajmniej jednej z porównywanych grup (zob. **Tabela 6**).

W analizie podstawowej przyjęto oszacowania wykorzystane w modelu [REDAKTOWANE], tj. użyteczności 0,78 (PFS) i 0,70 (PPS) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17

[Redacted text block]

Tabela 20. Średni czas trwania działań niepożądanych obserwowany w badaniu VEG105192.

Stan/zdarzenie	N	Średnia (SE) [dni]	N	Średnia (SE) [dni]
Utrata włosów	24	207,8 (52,0)	0	-
Anemia	16	83,9 (21,0)	7	35,7 (8,9)
Anoreksja	72	134,4 (33,6)	5	33,0 (8,3)
Krwawienie	15	24,9 (6,2)	5	15,6 (3,9)
Zaparcia	24	63,0 (15,7)	0	-
Kaszel	35	70,0 (17,5)	0	-
Biegunka	156	128,9 (32,2)	10	29,1 (7,3)

Stan/zdarzenie	N	Średnia (SE) [dni]	N	Średnia (SE) [dni]
Duszność	26	41,3 (10,3)	6	6,2 (1,5)
Zmęczenie / asthenia	102	125,5 (31,4)	15	56,9 (14,2)
Gorączka	22	7,5 (1,9)	0	-
Objawy grypopodobne	9	15,4 (3,9)	0	-
Perforacja jelita lub żołądka	0	-	1	1,0 (0,3)
Zmiana koloru włosów	108	277,6 (69,4)	1	252,0 (63,0)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	15	300,7 (75,2)	2	60,5 (15,1)
Niewydolność serca / zgon sercowy / ↓LVEF	0	-	1	1,0 (0,3)
Ból głowy	39	56,3 (14,1)	0	-
Hiperglikemia	6	74,8 (18,7)	0	-
Hiperlipidemia	2	229,5 (57,4)	0	-
Nadciśnienie	117	122,9 (30,7)	14	40,2 (10,1)
Zakażenie	76	44,6 (11,2)	9	67,2 (16,8)
Leukopenia	10	313,2 (78,3)	0	-
Zapalenie śluzówek	25	52,8 (13,2)	1	4,0 (1,0)
Nudności / wymioty	116	84,2 (21,0)	11	21,5 (5,4)
Neutropenia	11	92,3 (23,1)	4	32,3 (8,1)
Wysypka	25	109,1 (27,3)	1	4,0 (1,0)

Celem oceny wpływu przyjętych wartości użyteczności na wyniki, oszacowania z alternatywnych źródeł rozpatrzono w ramach analizy wrażliwości.

1.2.12 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów pazopanibu w leczeniu zaawansowanego RCC.

1.2.13 Jednokierunkowa analiza wrażliwości – założenia

Celem oceny wpływu zmian wartości kluczowych parametrów modelu na wyniki końcowe, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wykonano zarówno w ramach analizy kosz-

tów-użyteczności (porównanie pazopanibu z interferonem), jak i analizy minimalizacji kosztów (porównanie pazopanibu z sunitynibem).

Rozważane warianty analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas farmakoterapii raka nerkowokomórkowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Warianty analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa (analiza kosztów-użyteczności) i sunitynibem (analiza minimalizacji kosztów) w populacji chorych dotychczas nieleczonych.

Parametr / założenie	Założenie w analizie podstawowej	Założenie w analizie wrażliwości	Porównanie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr / założenie	Założenie w analizie podstawowej	Założenie w analizie wrażliwości	Porównanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w odpowiednich rozdziałach metodyki (Rozdział 1.2).

1.3 Przegląd badań ekonomicznych dla pazopanibu

1.3.1 Metodyka

1.3.1.1 Cel

Przegląd opracowań wtórnych (badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA) został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy.

1.3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library;
- Medline przez PubMed.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu (google.com) oraz piśmiennictwo odnalezionych opracowań. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie z przedstawioną w tabeli strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji). Ze względu na niewielką liczbę trafień, nie stosowano zawężenia populacyjnego (np. „renal”, „kidney”).

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla pazopanibu.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	pazopanib OR Votrient
#2	cost OR costs OR economic OR economical
#3	#1 AND #2

Data ostatniego wyszukiwania: 02 lipca 2012 r.

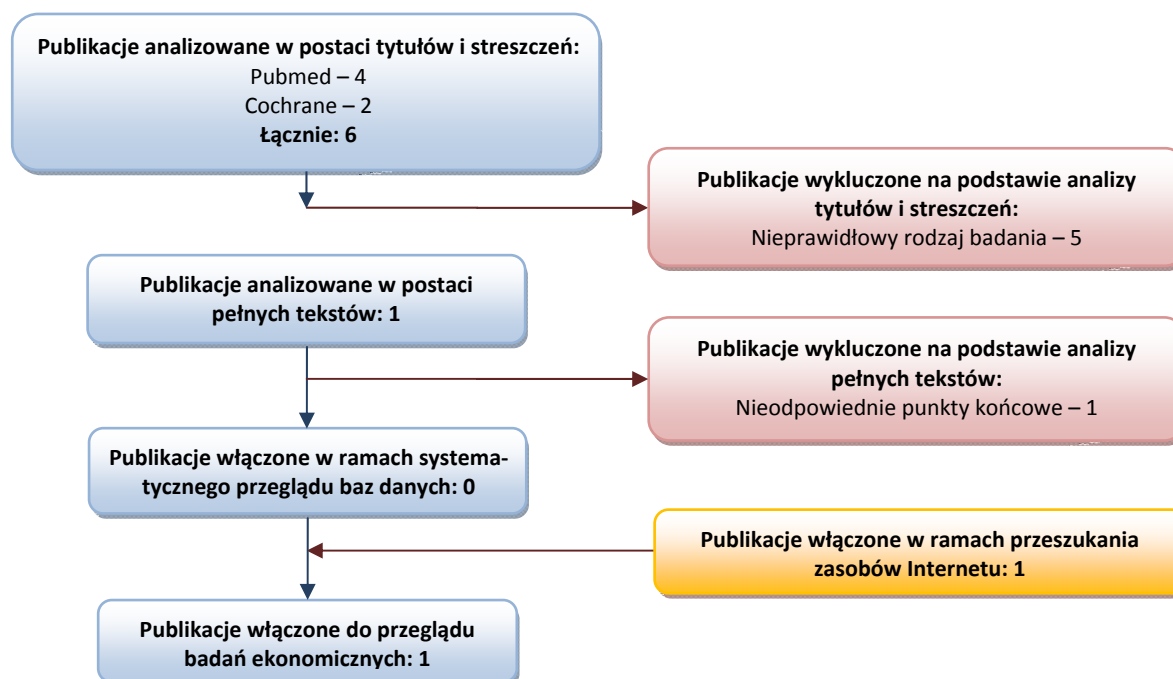
1.3.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania preparatu Votrient® w populacji osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczania.

1.3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze strategią, w której nie zastosowano zawężenia populacyjnego. W wyniku wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 4 trafienia, a w bazie Cochrane Library 2 trafienia, jednak żadne z nich nie stanowiło oceny ekonomicznej pazopanibu. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (analizy ekonomiczne).



Zidentyfikowano analizę ekonomiczną, wykonaną z perspektywy brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej, w oparciu o którą, w 2011 roku, agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania pazopanibu w terapii pierwszej linii RCC w Wielkiej Brytanii (NICE TA 215). Porównanie wyników i założeń modelu brytyjskiego i opisanych w niniejszym raporcie zawarto w dyskusji.

1.4 Zestawienie kosztów i konsekwencji

W analizie kosztów-konsekwencji zestawiono w formie tabelarycznej i graficznej koszty całkowite w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego z perspektywy płatnika publicznego, oraz przedstawiono dyskontowane i niedyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w modelu.

W populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym dotychczas nieleczonych, zestawiono koszty i konsekwencje w przeliczeniu na jednego pacjenta, wynikające z zastosowania pazopanibu oraz refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych: ██████████ lub ██████████ ██████████. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresie.

Tabela 23. Analiza kosztów-konsekwencji – populacja dotychczas nieleczonych pacjentów z zaawansowanym RCC.

Koszty / wyniki zdrowotne	Pazopanib	Interferon	Sunitynib
██████████	██████████	████	████
██████████	██████████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████

Wykres 8. Koszty w grupach pazopanibu, interferonu i sunitynibu w podziale na kategorie zużytych zasobów w przeliczeniu na jednego chorego, z uwzględnieniem RSS dla pazopanibu (terapia I linii RCC).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 Wyniki analizy ekonomicznej – pazopanib vs **sunitynib**

1.5.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

Koszty całkowite uwzględnione w analizie obejmują koszty leków (nabycia i podania), leczenia działań niepożądanych, diagnostyki i monitorowania terapii oraz paliatywnego leczenia objawowego, ponoszone w horyzoncie dożywotnim.

[Redacted text block]

1.5.1.1 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników analizy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdział 1.2).

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC (uwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Różnica kosztów Pazopanib vs sunitynib [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni koszt przypadający na jednego pacjenta leczonego pazopanibem jest równy [REDACTED] zł, natomiast koszt w grupie otrzymującej [REDACTED] wynosi [REDACTED] zł w horyzoncie dożywoć. Oznacza to, że zastosowanie pazopanibu zamiast [REDACTED] wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.1.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

Analogiczną analizę wykonano z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC (uwzględnienie RSS, perspektywa wspólna).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Różnica kosztów Pazopanib vs sunitynib [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na bardzo niskie koszty świadczeniobiorców, wynikające jedynie z częściowego współpłacenia za niektóre leki stosowane w terapii działań niepożądanych oraz leczeniu przeciwbólowym, wyniki

z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone do uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.1.3 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.5.1.3.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC (nieuwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Różnica kosztów Pazopanib vs sunitynib [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.1.3.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC (nieuwzględnienie RSS, perspektywa wspólna).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Różnica kosztów Pazopanib vs sunitynib [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych wariantów analizy podstawowej, tj. ze względu na perspektywę kosztów (płatnik publiczny / płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

[REDACTED]

1.5.2.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

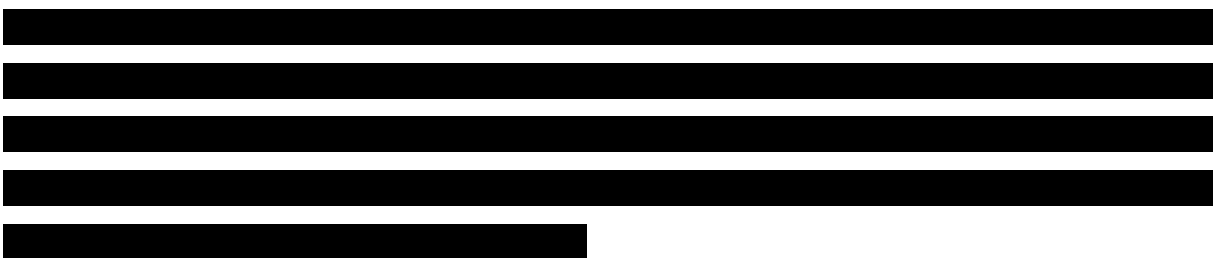
1.5.2.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów i założeń analizy minimalizacji kosztów pazopanibu i [REDACTED] w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC. [REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty - pazopanib [zł]	Koszty - sunitynib [zł]	Różnica kosztów [zł] *	Cena progowa leku Votrient® [zł] **			
				200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy zaprezentowano dodatkowo w formie graficznej, uwzględniając różnice całkowitych kosztów między pazopanibem a sunitynibem w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie różnic kosztów pazopanibu i sunitynibu (uwzględnienie RSS, perspektywa płatnika).



1.5.2.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów i założeń analizy minimalizacji kosztów pazopanibu i sunitynibu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC.



Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC (uwzględnienie RSS, perspektywa wspólna).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty - pazopanib [zł]	Koszty - sunitynib [zł]	Różnica kosztów [zł] *	Cena progowa leku Votrient® [zł] **			
				200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na bardzo niewielki udział wydatków świadczeniobiorcy w łącznych kosztach leczenia RCC, wnioski z analizy wrażliwości są identyczne jak w wariantcie uwzględniającym perspektywę wyłącznie płatnika publicznego (zob. Rozdział 1.5.2.1.1).

1.5.2.2 *Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)*

1.5.2.2.1 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)*

[Redacted content]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty - pazopanib [zł]	Koszty - sunitynib [zł]	Różnica kosztów [zł] *	Cena progowa leku Votrient® [zł] **			
				200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.5.2.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

Analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów pazopanibu i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC (nieuwzględnienie RSS, perspektywa wspólna)

Wariant analizy wrażliwości	Koszty - pazopanib [zł]	Koszty - sunitynib [zł]	Różnica kosztów [zł] *	Cena progowa leku Votrient® [zł] **			
				200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na bardzo niewielki udział wydatków świadczeniobiorcy w łącznych kosztach leczenia RCC, wnioski z analizy wrażliwości są identyczne jak w wariancie uwzględniającym perspektywę wyłącznie płatnika publicznego (zob. Rozdział 1.5.2.2.1).

1.6 Wyniki analizy ekonomicznej – pazopanib vs interferon alfa

1.6.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

1.6.1.1 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników analizy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdział 1.2).

1.6.1.2 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.6.1.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

[REDACTED]

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC (uwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Pazopanib vs IFN-alfa [zł]	Różnica efektów Pazopanib vs IFN-alfa [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast interferonu alfa wynosi [REDACTED] zł z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.1.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC (uwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjenta).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Pazopanib vs IFN-alfa [zł]	Różnica efektów Pazopanib vs IFN-alfa [QALY]	ICUR [zł/QALY]

Z uwagi na bardzo niskie koszty świadczeniobiorców, wynikające jedynie z częściowego współpłacenia za niektóre leki stosowane w terapii działań niepożądanych oraz leczeniu przeciwbólowym, wyniki z perspektywy wspólnej płatników były bardzo zbliżone – wartość ICUR wyniosła [redacted] zł/QALY.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W dodatkowo wykonanej analizie kosztów-efektywności, w której miarę efektu zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG), koszt dodatkowego roku życia w ramieniu pazopanibu wyniósł

1.6.1.3 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.6.1.3.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC (nieuwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Pazopanib vs IFN-alfa [zł]	Różnica efektów Pazopanib vs IFN-alfa [QALY]	ICUR [zł/QALY]

W dodatkowo wykonanej analizie kosztów-efektywności, w której miarę efektu zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG), koszt dodatkowego roku życia w ramieniu pazopanibu wyniósł [redacted]

1.6.1.3.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC (nieuwzględnienie RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjenta).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Pazopanib vs IFN-alfa [zł]	Różnica efektów Pazopanib vs IFN-alfa [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 dodatkowo wykonanej analizie kosztów-efektywności, w której miarę efektu zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG), koszt dodatkowego roku życia w ramieniu pazopanibu wyniósł [REDACTED] zł.

1.6.2 Analiza wrażliwości

1.6.2.1 *Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)*

1.6.2.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych (wariant z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego)

Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt - PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uzyskane wyniki zaprezentowano poniżej w formie graficznej, uwzględniając zmiany (wyrażone wartościami bezwzględnymi) współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej w kolejnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian parametru ICUR dla porównywanych terapii względem wariantu podstawowego analizy (pazopanib vs IFN-alfa).



Przeprowadzana analiza wykazała względną stabilność przyjętych założeń – [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Alternatywne zestawy użyteczności stanów zdrowia prowadziły do nieco wyższych wskaźników ICUR, jednak wzrost nie był znaczący [REDACTED]. Użyteczności związane z działaniami niepożądanymi miały marginalny wpływ na wyniki analizy.

Przyjęcie intensywności dawki leków na poziomie 100% dla pazopanibu i [REDACTED] skutkowało zwiększeniem ICUR o [REDACTED] co wynika z wyższego kosztu pazopanibu w stosunku do [REDACTED].

Założenia związane z dawkowaniem, czasem leczenia i trybem podania [REDACTED] prowadziły do zmniejszenia kosztu zyskania QALY, jednak zmiana wskaźnika ICUR nie przekraczała [REDACTED]

Zmiana kosztów leczenia objawowego/progresji nie miała praktycznie żadnego wpływu na wynik inkrementalny [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.2.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych (wariant z uwzględnieniem RSS, perspektywa wspólna).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt - PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na bardzo niewielki udział wydatków świadczeniobiorcy w łącznych kosztach leczenia RCC, wnioski z analizy wrażliwości są identyczne jak w wariantcie uwzględniającym perspektywę wyłącznie płatnika publicznego (zob. Rozdział 1.6.2.1.1).

1.6.2.2 *Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)*

1.6.2.2.1 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)*

[Redacted content]

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych (wariant bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 38 Tabela 40

1.6.2.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów i założeń analizy kosztów-użyteczności [REDACTED], z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych (wariant bez uwzględnienia RSS, perspektywa wspólna).

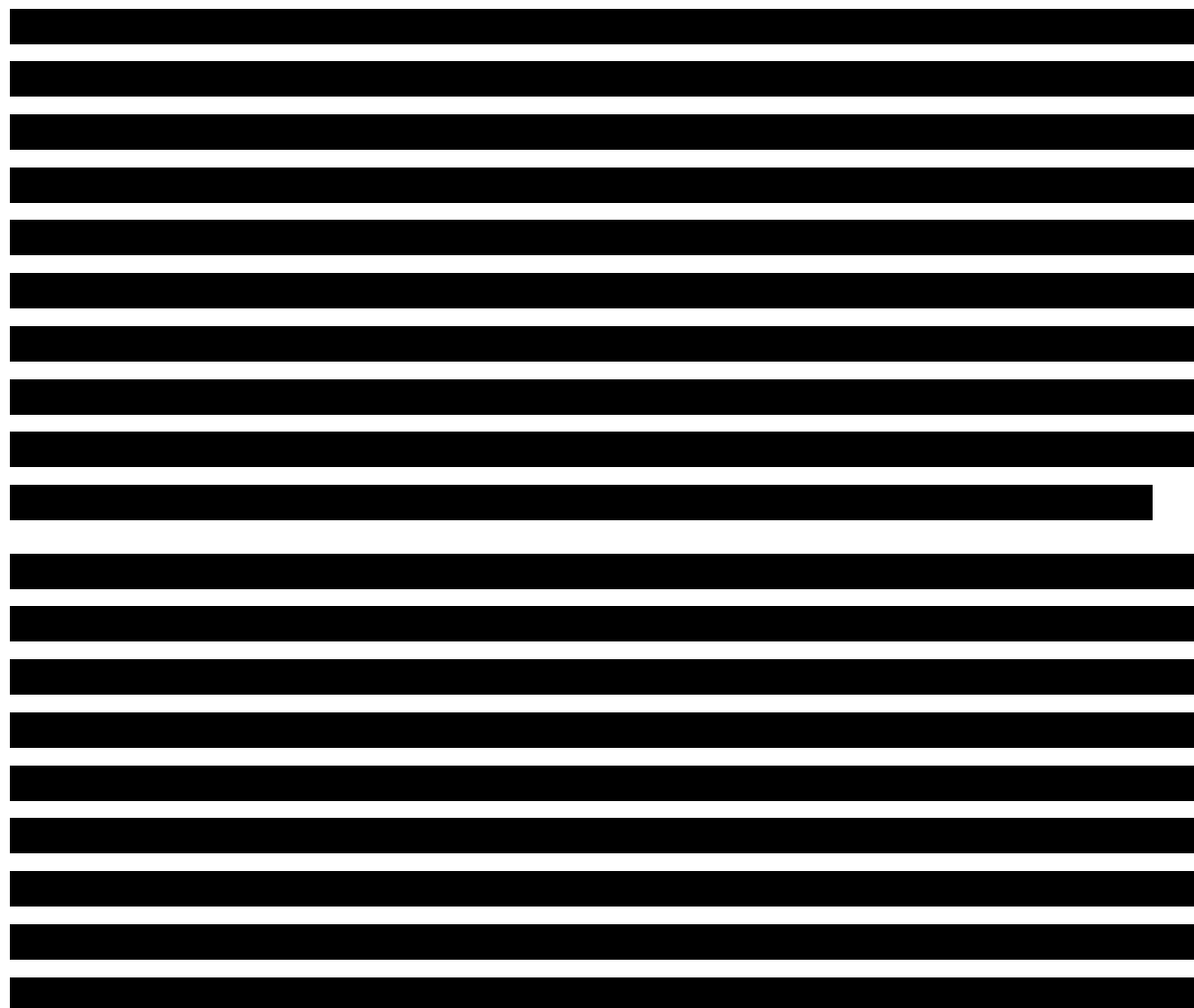
Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt – PAZ [zł]	Koszt - IFN [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - PAZ [QALY]	Efekt - IFN [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Votrient® [zł]			
									200 mg, 30 tab.	200 mg, 90 tab.	400 mg, 30 tab.	400 mg, 60 tab.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na bardzo niewielki udział wydatków świadczeniobiorcy w łącznych kosztach leczenia RCC, wnioski z analizy wrażliwości są identyczne jak w wariancie uwzględniającym perspektywę wyłącznie płatnika publicznego (zob. Rozdział 1.6.2.2.1).

1.7 Dyskusja i ograniczenia

Przeprowadzona analiza stanowi ocenę opłacalności pazopanibu, nowego leku z grupy ukierunkowanych molekularnie inhibitorów wielokinazowych, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), z perspektywy płatnika publicznego w Polsce, w porównaniu z sunitynibem i immunoterapią interferonem alfa. Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny z wyróżnionymi standardowymi stanami zdrowotnymi dla zaawansowanych nowotworów (brak progresji choroby, progresja choroby, zgon). Struktura modelu trójstanowego jest odpowiednia dla rozważanego problemu zdrowotnego, zwłaszcza biorąc pod uwagę brak danych dotyczących kosztów i użyteczności dla szerszego zestawu potencjalnych stanów w RCC (np. kategorii odpowiedzi na leczenie), ponadto jest zgodna z innymi publikowanymi analizami farmakoekonomicznymi w zaawansowanym RCC (np. *Thompson Coon 2010*, *Purmonen 2008*, *Remák 2008*).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując, ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają przede wszystkim z następujących faktów:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.8 Wnioski końcowe

W analizie porównawczej pazopanibu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, przeprowadzonej przy założeniu jednakowej skuteczności inhibitorów wielokina-zowych (analiza minimalizacji kosztów), pazopanib jest strategią bardziej opłacalną [REDACTED]

Zastosowanie pazopanibu jest strategią bardziej kosztowną oraz skuteczniejszą od konwencjonalnej immunoterapii interferonem alfa. Koszt uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego (QALY) dla pazopa-nibu wynosi [REDACTED]

Wyniki uzyskane w analizie kosztów-użyteczności i analizie minimalizacji kosztów wskazują na zasad-ność finansowania preparatu Votrient® ze środków publicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

II

2.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

2.1.1 Cel

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku *Votrient*® (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (I linia leczenia RCC).

2.1.2 Metodyka

Pierwszym etapem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było wyznaczenie wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać objęta programem leczenia raka nerki z udziałem pazopanibu. W analizie wpływu na budżet rozważano populację pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma*, RCC), nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego.

W tym celu wykorzystano m.in. dane dotyczące zachorowalności na raka nerki w populacji polskiej oraz dane epidemiologiczne odnalezione w ramach szybkich przeglądów, wykorzystane w wieloetapowym oszacowaniu populacji docelowej dla pazopanibu.

Przewidywaną formą finansowania leczenia pazopanibem jest program zdrowotny (lekowy) Narodowego Funduszu Zdrowia, zatem kolejnym krokiem analizy było ustalenie tempa przyrostu liczby leczonych w horyzoncie trzech lat trwania programu, a także momentu osiągnięcia przewidywanej liczebności populacji docelowej (stanu równowagi).

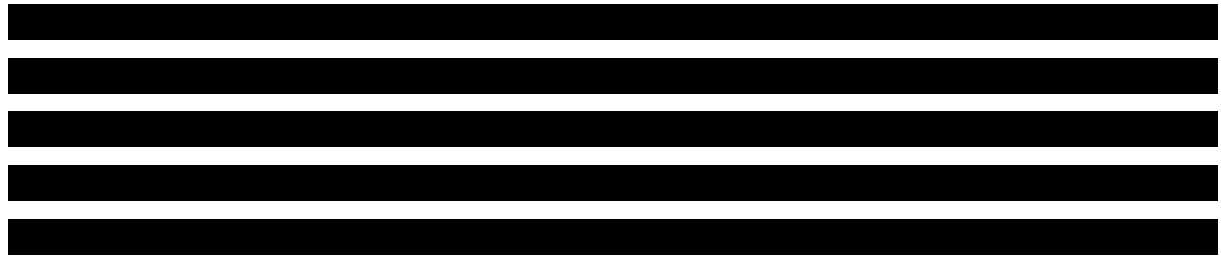
W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowano wydatki płatnika w przypadku ewentualnego finansowania leczenia pazopanibem w programie lekowym (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku realizacji programu lekowego z udziałem pazopanibu (scenariusz istniejący). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się oszacowaniem wielkości populacji docelowej pacjentów kwalifikowanych do leczenia inhibitorami wielokinazowymi. W analizie przyjęto horyzont czasowy pierwszych trzech pełnych lat trwania programu lekowego z udziałem pazopanibu (2013-2015).

Kalkulacje wpływu na budżet wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel. Analizę przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM, wersja 2.1 (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego prze-

znaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 2012).

2.1.2.1 Populacja

Liczebność populacji docelowej chorych z zaawansowanym rakiem nerki, kwalifikowanych do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w ramach terapii pierwszej linii, oszacowano na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych.

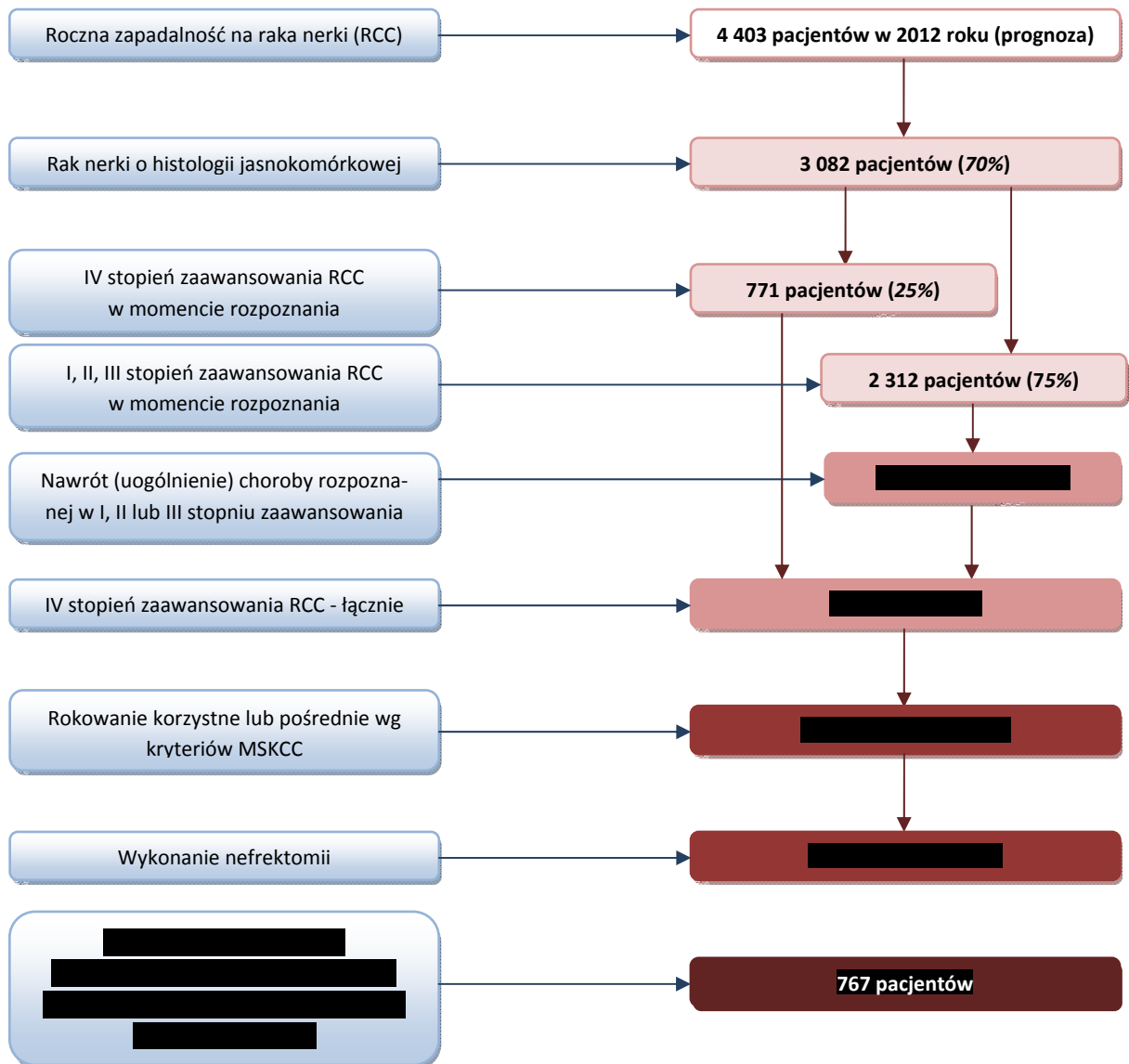


████████████████████ Kategorie korzystnego lub pośredniego rokowania obejmuje chorych, u których występują nie więcej niż 2 niżej wymienione czynniki rokownicze (Motzer 2002):

- wskaźnik sprawności wg skali Karnofsky’ego mniejszy od 80%;
- stężenie skorygowanego wapnia w surowicy równe lub większe od 10 mg/dl;
- poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia krótszy niż rok.

Poszczególne etapy kalkulacji populacji dla inhibitorów kinaz tyrozynowych w pierwszej linii leczenia RCC przedstawiono na poniższym diagramie. Szczegółowe omówienie danych odnalezionych w przeglądzie literatury znajduje się w dalszej części rozdziału.

Wykres 11. Diagram opisujący kalkulację docelowej liczby pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sunitynibem lub pazopanibem w I linii na podstawie danych epidemiologicznych.



Omówienie danych odnalezionych w przeglądzie literatury, na podstawie których wyznaczono populację docelową dla poszczególnych wariantów analizy, znajduje się w dalszej części rozdziału.

Oszacowanie rocznej liczebności wszystkich pacjentów u których można zastosować pazopanib (tj. z uwzględnieniem zarówno pierwszego i drugiego rzutu terapii RCC), przedstawiono w Rozdziale 2.1.2.1.3).

2.1.2.1.1 Populacja pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w Polsce

Informacje na temat statystyk zachorowań na raka nerki w poszczególnych latach uzyskano ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów prowadzonej przez Centrum Onkologii (CO 2012). Na podstawie tej bazy danych prześledzono liczbę zachorowań na raka nerki w latach 1999-2009 dla osób w wieku powyżej 15 lat (z uwagi na brak danych KRN dla kategorii wiekowej powyżej 18 lat), wybierając według klasyfikacji ICD-10 rozpoznanie C64 – nowotwór złośliwy nerki oprócz miedniczki nerkowej. Dane te potwierdzają, że w związku ze zwiększającą się dostępnością nieinwazyjnych metod diagnostycznych zapadalność na nowotwory nerki w Polsce systematycznie rośnie. W 1999 roku zanotowano 3 459 przypadków nowych zachorowań u pacjentów w wieku 15 lat lub więcej, w 2009 było ich już 4 553, a prognozy na kolejne lata wskazują, że w 2013 liczba rejestrowanych przypadków raka nerki wyniesie ok. 4 483 rocznie. Prognozę zachorowalności na RCC w latach od 2010 wzwyż wykonano w oparciu o dane z lat 1999-2009, przy założeniu liniowego trendu wzrostu. Oszacowania przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Liczba zachorowań na raka nerki od 1999 do 2009 roku wg danych KRN oraz prognoza na kolejne lata; pacjenci powyżej 15 roku życia.



Prognozowana liczba nowych rozpoznań raka nerki w 2012 roku wynosi [redacted], a w latach 2013-2017 odpowiednio [redacted] przypadków.

2.1.2.1.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu z udziałem inhibitorów wielokinazowych

2.1.2.1.2.1 Przegląd publikowanych danych epidemiologicznych

W celu wieloetapowego oszacowania populacji docelowej dla leku *Votrient*® przeprowadzono szybkie wyszukiwanie informacji, obejmujące bazę danych Medline przez Pubmed, bazę wydawnictwa Termedia oraz zasoby sieci Internet (przeszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google). W tabeli poniżej zestawiono kwerendy zastosowane w przypadku każdego z tych źródeł.

Tabela 42. Strategie wyszukiwania stosowane w poszczególnych źródłach informacji.

Źródło	Kwerenda
Pubmed	(cancer OR carcinoma) AND (renal OR kidney) AND (clear OR clear cell OR cell) AND (epidemiology OR frequency OR morbidity OR incidence OR ECOG OR MSKCC OR nephrectomy) AND (polish OR poland)
Baza danych wydawnictwa Termedia	rak nerki, RCC, renal cell carcinoma (kolejne wyszukiwania)
Sieć Internet przeszukana za pomocą wyszukiwarki Google	Różne kwerendy oparte o słowa kluczowe „rak nerki”, „epidemiologia”, „nefrektomia”, „ECOG”, „MSKCC”

Odnalezione w wyniku zastosowania opisanych strategii publikacji analizowano w poszukiwaniu danych epidemiologicznych dotyczących raka nerki (w szczególności na temat udziału raka o histologii jasnokomórkowej wśród wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego oraz udziale raka nerkowokomórkowego we wszystkich przypadkach nowotworu nerki), a także danych odnośnie odsetka pacjentów z rakiem nerki w poszczególnych stopniach zaawansowania, informacji na temat odsetka pacjentów z pośrednim lub korzystnym rokowaniem wg MSKCC oraz odsetka pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii. W pierwszej kolejności starano się uzyskać informacje dla Polski, jednak w przypadku braku takich informacji przedstawiono dane ogólnie cytowane w literaturze. W szczególności, w przypadku polskich publikacji cytujących zewnętrzne dane, zaznaczono oryginalne źródło informacji; w przypadku braku określenia źródła informacji podanych w tych publikacjach, jeśli autorzy nie zaznaczyli wyraźnie że dane dotyczą polskiej populacji, przyjęto że informacje przedstawione są ogólnie przyjętymi normami, reprezentatywnymi dla całej populacji chorych na raka nerki; brak źródła zaznaczono odpowiednio w opisie wyników.

Skorzystano również z danych dotyczących epidemiologii raka nerki zamieszczonych w książce pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika – „Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010” (rozdział o nowotworach nerki, *Książek 2010*), a także z wyników badania retrospektywnego opisanego w pu-

blikacji Heng 2009. Badanie to jest interesującym źródłem informacji ze względu na zastosowaną w nim metodykę. W pracy tej oceniano wpływ zmiany strategii leczenia nerkowokomórkowego raka nerki (włączenie sunitynibu) na przeżycie pacjentów w jednej z kanadyjskich prowincji (Kolumbii Brytyjskiej). Badanie to miało charakter retrospektywnej analizy danych z centralnego rejestru nowotworów dla tego regionu (*British Columbia Cancer Registry*), w którym rejestrowane są dane na temat każdego przypadku nowotworu odnotowanego w Kolumbii Brytyjskiej. Dane zebrane w systemie są reprezentatywne dla populacji 4,3 miliona osób zamieszkujących ten obszar. Ponieważ w badaniu tym jedynymi stosowanymi kryteriami włączenia były rozpoznanie przerzutowego raka nerki oraz leczenie w pierwszej linii, rozkład parametrów wyjściowych (w tym dotyczących epidemiologii) wśród populacji włączonej do badania (200 osób) w przybliżeniu jest reprezentatywny dla całej populacji tego regionu.

W wyniku przeprowadzonego szybkiego wyszukiwania zidentyfikowano 23 publikacje, w tym 20 polskich prac. W większości prace polskich autorów nie dotyczyły epidemiologii raka nerki, a poszukiwane przez autorów niniejszego raportu informacje najczęściej przedstawiano we wstępie do pracy. W większości przypadków, cytowano informacje z zagranicznych źródeł, lub nie określano źródła referencji (przy braku jednoznacznego stwierdzenia, czy prezentowane dane dotyczą wyłącznie polskiej populacji). Informacje cytowane przez różne źródła wykazują jednak bardzo duży stopień zgodności, co nasuwa wniosek, że rozpatrywane w tym raporcie parametry epidemiologiczne raka nerki są charakterystyczne dla całej populacji chorych. W tabeli poniżej zestawiono informacje uzyskane z odnalezionych publikacji.

Tabela 43. Zestawienie danych epidemiologicznych wyszukanych celem oszacowania populacji docelowej.

Źródło danych	Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki	Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej (spośród wszystkich rodzajów raka nerkowokomórkowego)	Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania	Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby	Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC	Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii
Antoniewicz 1992	b.d	90,0% nowotworów złośliwych nerki (referencja: Koszarowski 1985, Ritchie 1983)	30% pacjentów w stadium przerzutowym (Ritchie 1983, Zieliński 1986)	b.d	b.d	b.d
Borkowski 2007	b.d	b.d	1/3 chorych w momencie diagnozy posiada przerzuty (brak referencji)	U 40% przerzuty rozwijały się po nefrektomii (brak referencji)	b.d	b.d
Borówka 2004	około 90% (referencja: Motzer 2000)	95% (referencja: Motzer 2000) 70-80% (referencja: Oyasu 1998, Stoerkel 1997)	b.d	b.d	b.d	b.d
Brzozowski 2005	b.d	80% (referencja: Bewerly 1999)	b.d	b.d	b.d	b.d
Brzozowski 2007	b.d	Około 80% (brak referencji)	25%-30% rozpoznawanych w stadium przerzutowym (referencja: Francesca 1997)	b.d	b.d	b.d

Źródło danych	Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki	Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej (spośród wszystkich rodzajów raka nerkowokomórkowego)	Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania	Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby	Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC	Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii
<i>Corgna 2007</i>	b.d	75%	30% z odległymi przerzutami, 25% z lokalnie zaawansowaną chorobą, 45% z chorobą ograniczoną do nerki w momencie diagnozy (referencja: <i>Jennings 1997, Maldazys 1986</i>)	b.d	b.d	b.d
<i>Heng 2009</i>	b.d	b.d	b.d	b.d	77,22%: 19,93%/57,28%/22,80% (pacjenci z korzystną, pośrednią oraz niekorzystną prognozą wg MSKCC, średnia ważona z obu grup – kryteria z publikacji <i>Motzer 2002</i>)	68,33% (średnia ważona z obu grup badania, pacjenci z wykonaną nefrektomią)
<i>Kaczmarek 2007</i>	85% (referencja: <i>NCCN 2007</i>)	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d
<i>Krzakowski 2007</i>	80-85% (dane zagraniczne, referencja: <i>Jemal 2006</i>)	b.d	20-30% pacjentów z przerzutami przy rozpoznaniu (brak referencji)	Nawrót choroby u około 50% pacjentów poddanych nefrektomii (brak referencji)	75%: 25% z korzystnym i 50% z pośrednim (na podstawie <i>Motzer 1999</i> , odsetki dotyczą pacjentów z zaawansowanym RCC)	b.d
<i>Krzakowski 2009</i>	b.d	Okolo 80% (referencje: <i>Storkel 1997, Costa 2007</i>)	20%-30% rozpoznawanych w stadium przerzutowym (referencja: <i>Janzen 2003</i>)	30%-40% pacjentów po nefrektomii będzie miało uogólnienie choroby (referencja: <i>Janzen 2003</i>)	b.d	b.d

Źródło danych	Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki	Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej (spośród wszystkich rodzajów raka nerkowokomórkowego)	Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania	Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby	Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC	Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii
<i>Książek 2010</i>	b.d.	65-75% (brak referencji)	W momencie diagnozy 20-25% przypadków raka nerkowokomórkowego rozpoznawanych jest w stadium przerzutów odległych, w 10-15% przypadków występują przerzuty miejscowe, natomiast w 60-70% przypadków zmiany nowotworowe dotyczą jedynie nerki	b.d.	b.d.	b.d.
<i>Motzer 2002</i>	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	80% (18%/62%/20% odpowiednio z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem)	b.d.
<i>Olszewski 2007</i>	85% (referencja: <i>Eble 2004</i>)	70-80% raków nerki (referencja: <i>Eble 2004</i>)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<i>Pęczkowski 2007</i>	b.d.	b.d.	b.d.	Miejscowa wznowa po leczeniu chirurgicznym dotyczy około 10-37% chorych (referencje: <i>Giuliani 1990, Rafla 1970</i>)	b.d.	b.d.

Źródło danych	Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki	Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej (spośród wszystkich rodzajów raka nerkowokomórkowego)	Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania	Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby	Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC	Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii
<i>PUO 2010</i>	> 80% (brak referencji)	b.d	U 1/3 pacjentów w chwili rozpoznania występują objawowe przerzuty (brak referencji)	20–50% po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu (brak referencji)	b.d	b.d
<i>Stec 2008</i>	b.d	70%-75% (brak referencji)	b.d	Przerzuty pojawiają się u około 30% chorych leczonych chirurgicznie (referencja: <i>Rabinovitch 1994</i>)	b.d	b.d
<i>Sulik 2001</i>	b.d	70% wszystkich nowotworów nerek (brak referencji)	b.d	b.d	b.d	b.d
<i>Syryło 2009</i>	b.d	b.d.	30% pacjentów diagnozowanych w stadium uogólnionym (referencje: <i>EAU 2008, Novick 2002</i>)	U 30–40% chorych poddanych nefrektomii z powodu nowotworu ograniczonego do narządu dochodzi do nawrotu choroby i rozwinięcia przerzutów odległych (referencje: <i>Koźmińska 2002, Wysocki 2007</i>)	b.d	b.d
<i>Szczylik 2004</i>	b.d	70-80% (referencja: <i>Pantuck 2001</i>)	b.d	b.d	78%: 25% z korzystnym i 53% z pośrednim (na podstawie <i>Motzer 1999</i> , odsetek dotyczy pacjentów z zaawansowanym RCC)	b.d

Źródło danych	Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki	Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej (spośród wszystkich rodzajów raka nerkowokomórkowego)	Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania	Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby	Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC	Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii
Wysocki 2008	b.d	b.d.	30% w momencie diagnozy (referencje: <i>Ries 2002</i>)	u 20–30% operowanych chorych z miejscowo zaawansowanym procesem nowotworowym dochodzi do uogólnienia choroby w ciągu 3 lat po zabiegu chirurgicznym (85% przypadków) (<i>Ries 2002</i>)	b.d	b.d
Wysocki 2009	b.d	80% (brak referencji)	30% pacjentów w momencie rozpoznania choroby posiada odległe przerzuty (brak referencji)	prawie 40% pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem będzie miało przerzuty (brak referencji)	b.d	b.d
Wysocki 2009a	b.d	70% przypadków raka nerki	30% w momencie diagnozy (referencja: <i>Ries 2002</i>)	u 20–30% operowanych chorych z miejscowo zaawansowanym procesem nowotworowym dochodzi do uogólnienia choroby w ciągu 3 lat po zabiegu chirurgicznym (85% przypadków) (referencja: <i>Ries 2002</i>)	b.d	b.d
Żołnierek 2009	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d

Odsetek raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów nerki: Dane odnośnie odsetka raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów tego narządu odnaleziono w 5 publikacjach: *Krzakowski 2007*, *Borówka 2004*, *Olszewski 2007*, *Kaczmarska 2007* oraz *PUO 2010*. Spośród omawianych publikacji, jedynie wytyczne Polskiej Unii Onkologii dotyczące leczenia raka nerki (*PUO 2010*) nie przedstawiły źródła cytowanych informacji, natomiast w przypadku pozostałych publikacji informacje pochodziły z zagranicznych źródeł. Odsetek podawany w poszczególnych badaniach wahał się od 80% (*Krzakowski 2007*), do około 90% (*Borówka 2004*).

Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej: Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej w większości odnalezionych badań podawany był w odniesieniu do raka nerkowokomórkowego, w kilku publikacjach podano jednak udział nowotworu o tej histologii we wszystkich przypadkach raka nerki (*Antoniewicz 1992*, *Olszewski 2007*, *Sulik 2001*, *Wysocki 2009a*). Ogólnie, informacje o udziale jasnokomórkowego typu histologicznego raka nerki były podawane często - odnaleziono 13 publikacji w których przedstawiono te dane; w przypadku 4 polskich badań nie przedstawiono źródła referencji (*Brzozowski 2007*, *Książek 2010*, *Stec 2008*, *Sulik 2001*). Podawany w różnych publikacjach zakres odsetka nowotworów o tej histologii był dość szeroki: od 65% (*Książek 2010*) do 95% w publikacji *Borówka 2004* (referencja: *Motzer 2000*), jednak najczęściej podawaną wartością był odsetek z przedziału 70%-80%.

Odsetek pacjentów z rakiem w poszczególnych stopniach zaawansowania: Informacje na temat odsetka pacjentów znajdujących się w poszczególnych stadiach rozwoju choroby (w momencie diagnozy) odnaleziono w 12 publikacjach, przy czym informacje dotyczące stadiów z chorobą przerzutową, lokalnie zaawansowaną lub ograniczoną do narządu przedstawiono w dwóch (*Corgna 2007*, *Książek 2010*) – pozostałe publikacje prezentowały dane jedynie dla stadium przerzutowego. W publikacji *Corgna 2007* (referencje: *Jennings 1997*, *Maldazys 1986*) podano, że 30% pacjentów diagnozowanych jest w stadium z odległymi przerzutami, 25% z lokalnie zaawansowaną chorobą, natomiast 45% z chorobą ograniczoną do nerki. W publikacji *Książek 2010* podano nieco inne wartości: w momencie diagnozy 20-25% przypadków raka nerkowokomórkowego rozpoznawanych jest w stadium przerzutów odległych, w 10-15% przypadków występują przerzuty miejscowe, natomiast w 60-70% przypadków zmiany nowotworowe dotyczą jedynie nerki. W przypadku informacji z pozostałych publikacji, które dotyczyły stadium przerzutowego, podawano odsetek pacjentów diagnozowanych w tym stadium w zakresie 20-30%.

Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby: Większość odnalezionych informacji odnośnie progresji choroby u pacjentów we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego dotyczyła wznowy choroby po nefrektomii, lub wystąpienia przerzutów

odległych po tym zabiegu. Jedynie publikacja *Wysocki 2009* podaje (brak referencji), że u około 40% pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą wystąpią przerzuty odległe. W przypadku pozostałych publikacji odsetek pacjentów u których wystąpią odległe przerzuty po operacji chirurgicznej waha się od 20% do 50%.

Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC: Prognoza dla pacjentów z rakiem nerki wg MSKCC oparta jest na stwierdzeniu obecności (lub braku) określonych czynników ryzyka. Istnieją dwie wersje wspomnianych wytycznych: pierwsza, opisana w publikacji *Motzer 1999* oraz nowsza przedstawiona w publikacji *Motzer 2002*. Różnią się jedynie jednym z rozpatrywanych czynników ryzyka, do których należą:

- zły stan ogólny wg Karnofsky'ego < 80%;
- wysokie, skorygowane stężenie wapnia w surowicy;
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej 1,5 raza przekraczająca normę;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- niewykonanie nefrektomii (*Motzer 1999*) lub czas od diagnozy do leczenia interferonem poniżej jednego roku (*Motzer 2002*).

Na podstawie obecności tych czynników klasyfikuje się pacjentów do trzech grup rokowania: korzystnego (żaden z czynników nie jest obecny), pośredniego (maksymalnie 2 czynniki obecne) oraz niekorzystnego (obecne 3 czynniki ryzyka lub więcej).

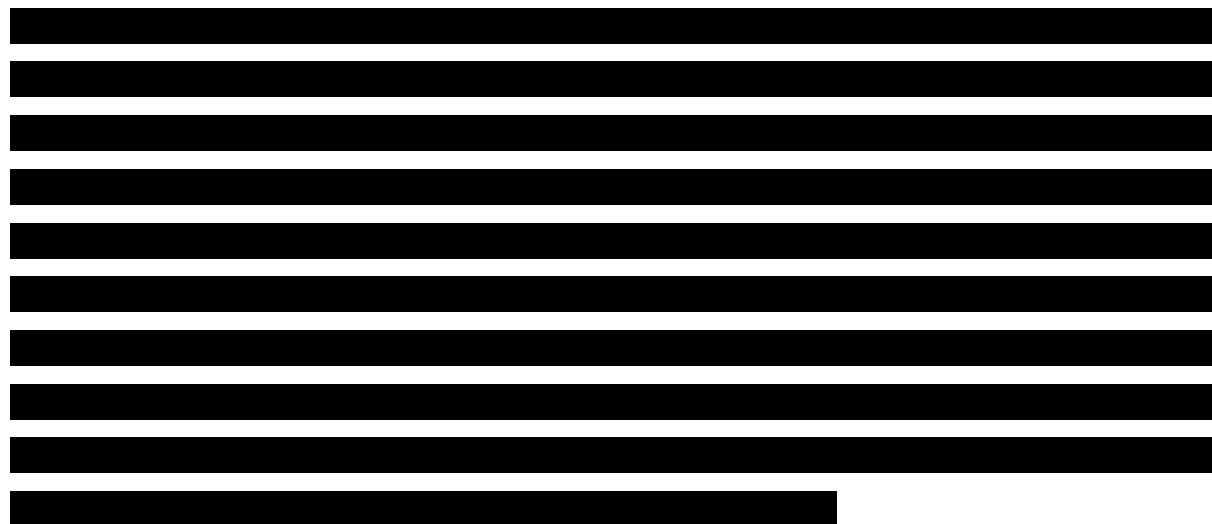
Krzakowski 2007 oraz *Szczylik 2004* podają odsetek pacjentów w poszczególnych grupach rokowania za publikacją *Motzer 1999*, gdzie wyniósł on 25% dla grupy o korzystnym rokowaniu, 53% dla grupy z pośrednim rokowaniem oraz 22% dla grupy z rokowaniem niekorzystnym (w publikacji *Krzakowski 2007* zaokrąglono te wartości do 25%, 50% oraz 25% odpowiednio dla każdego z rokowań). W przypadku publikacji *Motzer 2002* (kryteria w niej przedstawione różniły się jednym z branych pod uwagę czynników) odsetek ten kształtował się inaczej: 18% pacjentów z korzystną prognozą, 62% z rokowaniem pośrednim oraz 20% z rokowaniem niekorzystnym. W badaniu *Heng 2009* (przeprowadzonym jako retrospektywne badanie na podstawie danych z rejestru pacjentów), w którym wykorzystano kryteria z publikacji *Motzer 2002* w celu rokowania dalszego rozwoju choroby, uzyskano podobny odsetek: 20%/57%/23% (pacjenci z korzystną, pośrednią oraz niekorzystną prognozą wg MSKCC, średnia ważona z obu grup).

Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii: Odsetek pacjentów u których wykonuje się nefrektomię zaczerpnięto z publikacji *Heng 2009*, która była retrospektywną oceną danych z reje-

stru pacjentów (odsetek nefrektomii nie był więc zaburzony celowym doborem pacjentów). Wyniósł on 68% (średnia ważona z obu grup badania).

2.1.2.1.2.2 Populacja docelowa - warianty populacyjne analizy

Populację docelową pacjentów kwalifikowanych do leczenia inhibitorami wielokinazowymi (sunitynibem i pazopanibem) w I linii oszacowano w trzech wariantach – wariacie podstawowym (realistycznym, najbardziej prawdopodobnym) oraz wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym.



kres 11

W **wariacie podstawowym** założono, że liczebność populacji docelowej programu w I linii RCC odpowiada aktualnej liczbie pacjentów leczonych rocznie w programie lekowym z udziałem sunitynibu. Populacja leczonych w kolejnych latach horyzontu będzie się zwiększać wyłącznie w wyniku wzrostu zachorowalności na RCC, proporcjonalnie do prognozowanej dynamiki tego wzrostu w Polsce (zob. Rozdział 2.1.2.1.1).



Populację docelową dla wariantów **minimalnego** i **maksymalnego**, wyznaczono w oparciu o alternatywne dane epidemiologiczne w poszczególnych etapach kalkulacji populacji, odnalezione w ramach szybkiego przeglądu. Jako elementy różniące oba warianty przyjęto:

- Odsetek raka o histologii jasnokomórkowej;
- Odsetek pacjentów z rozpoznaniem RCC w IV stopniu zaawansowania;
- Odsetek pacjentów z niższych stadiów choroby (I-III), u których nastąpi progresja choroby.

Przyjęte w obu wariantach dane epidemiologiczne dla poszczególnych etapów kalkulacji populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Dane epidemiologiczne przyjęte w minimalnym i maksymalnym wariacie populacyjnym.

Kryterium	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej znajduje się zestawienie kalkulacji populacji docelowej dla programu leczenia raka nerki w pierwszym rzucie z udziałem pazopanibu i [REDACTED] w trzech analizowanych wariantach.

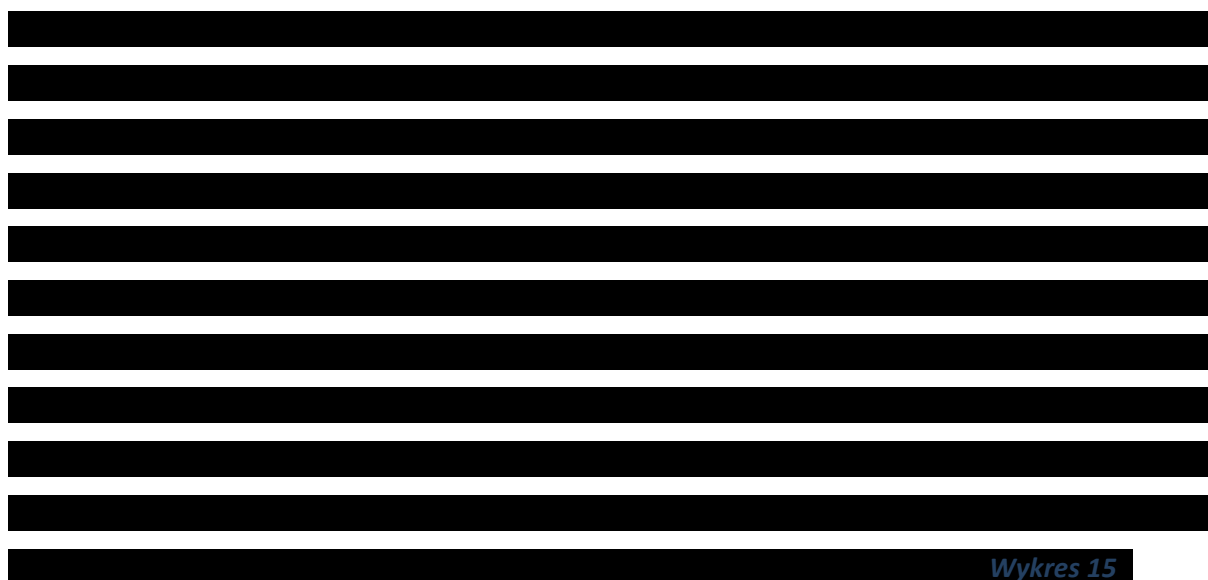
Tabela 45. Kalkulacja populacji docelowej dla inhibitorów wielokinazowych (pazopanibu i [REDACTED]) w leczeniu I linii zaawansowanego RCC – wariant podstawowy, minimalny i maksymalny.

Kryterium	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kryterium	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej programu w terapii pierwszego rzutu z zastosowaniem inhibitorów wielokinazowych (sunitynib lub pazopanib) w wariacie minimalnym założono na poziomie [REDACTED] pacjentów rocznie, w oparciu o podstawowe oszacowanie epidemiologiczne. Założono przy tym, że populacja ta pozostanie stała w kolejnych latach rozważanego horyzontu analizy.

W wariacie maksymalnym wykorzystano maksymalne oszacowanie populacji docelowej ([REDACTED] pacjentów) zakładając, że docelowa liczebność zostanie osiągnięta w trzecim roku od rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków budżetowych, a w latach pośrednich liczba pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych będzie wzrastać liniowo, począwszy od stanu aktualnego ([REDACTED]).



Wykres 15

2.1.2.1.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, produkt **Votrient®** jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (*ChPL **Votrient***). Oznacza to, że poza oszacowaną powyżej populacją chorych kwalifikujących się do terapii I linii RCC (o rocznej liczebności ok. ■■■ pacjentów; Rozdział 2.1.2.1.2.2), istnieje pewna grupa chorych uprzednio leczonych w immunoterapii, którzy mogliby otrzymać wnioskowaną technologię. Wielkość populacji chorych uprzednio leczonych kwalifikujących się do drugiej linii leczenia RCC pazopanibem oszacowano w ramach analizy wpływu na budżet pazopanibu we wskazaniu leczenia II linii RCC, stanowiącej przedmiot oddzielnego wniosku (■■■■■ 2012a). Roczna liczebność tej grupy chorych, oszacowana w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne, wynosi ■■■ pacjentów, a liczba leczonych refundowanymi inhibitorami wielokinazowymi w tym wskazaniu – ok. ■■■ chorych (■■■■■ 2012a).

Uwzględniając zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i otrzymujących uprzednio immunoterapię cytokinami, szacunkowa roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować leczenie pazopanibem, wynosi ok. ■■■■ osób.

Tabela 46. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

	Populacja – łącznie	Pazopanib – I linia leczenia RCC	Pazopanib – II linia leczenia RCC
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

2.1.2.1.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W oparciu na najbardziej aktualne dostępne dane NFZ, prezentowane podczas konferencji *UroOnko* w Jastrzębiej Górze 10 maja 2012 r. (*UroOnko 2012*), liczba pacjentów włączonych do terapii pazopanibem w trybie chemioterapii niestandardowej w okresie rocznym (07.2010 - 07.2011) wyniosła ■■■ pacjentów, uwzględniając zarówno terapię pierwszego i drugiego rzutu, przy czym liczba leczonych w poszczególnych liniach była zbliżona.

Tabela 47. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

	Pazopanib - łącznie	Pazopanib – I linia leczenia RCC	Pazopanib – II linia leczenia RCC
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

	Pazopanib - łącznie	Pazopanib – I linia leczenia RCC	Pazopanib – II linia leczenia RCC

2.1.2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku *Votrient® do grupy limitowej*

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, finansowanie leczenia RCC z wykorzystaniem produktu leczniczego *Votrient®* będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy. Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku *Votrient®* refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa obejmująca pazopanib.

Zgodnie z art. 15 ust. 7 i 9 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (*MZ 2011*), w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej, przy czym w przypadku gdy DDD nie jest określone do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.2.3 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano i porównano koszty w dwóch scenariuszach: aktualnym i nowym (prognozowanym).

Scenariusz aktualny (istniejący), odzwierciedlający istniejącą praktykę, zakłada brak finansowania leczenia pazopanibem ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W **scenariuszu nowym** pazopanib zostanie objęty finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w ramach programu leczenia raka nerki u pacjentów nieleczonych dotychczas z powodu raka nerki (I linia leczenia).

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.2.4 Perspektywa analizy i parametry kosztowe

Biorąc pod uwagę zakładany sposób finansowania preparatu **Votrient®** (program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia), analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. W modelu wpływu na budżet wykorzystano oszacowania kosztów leków, podania farmakoterapii, leczenia działań niepożądanych oraz monitorowania leczenia, pochodzące z równoległe wykonanej analizy ekonomicznej (zob. Rozdział 1).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w ramach realizacji świadczeń finansowanych ze środków publicznych związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wybór źródeł danych na temat kosztów oparto na perspektywie analizy, co w praktyce oznacza wykorzystanie w tym celu materiałów Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni (pazopanib lub sunitynib);
- podanie leków;
- diagnostyka i monitorowanie leczenia;
- leczenie działań niepożądanych;
- opieka paliatywna i hospicyjna.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leczenia RCC w okresie trwania terapii pazopanibem i sunitynibem. [REDACTED]

Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących w 2012 roku:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. (MZ 2012a);
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (MZ 2012b);

- Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 27/2012);
- Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie (NFZ 26/2012);
- Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 11/2012);
- Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna (NFZ 85/2011);
- Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 81/2011);
- Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (NFZ 79/2011);
- Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 72/2011).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2012 roku wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych (także w zakresie chemioterapie oraz programów lekowych) wynosi 52 zł. W przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej wycenę oparto na danych pochodzących ze wszystkich województw, dla których wybrano po 2 ośrodki i następnie obliczono wartość średnią.

2.1.2.4.1 Koszty jednostkowe leków

2.1.2.4.1.1 Pazopanib (Votrient®)

Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu leczniczego Votrient®, otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu *Votrient*®.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.1.2.4.1.2 Sunitynib (Sutent®)

Sunitynib jest aktualnie finansowany ze środków budżetowych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie raka nerki” (kod programu 03.0000.310.02; NFZ 27/2012). Zgodnie z treścią programu, obejmującego także stosowane w odrębnych wskazaniach substancje czynne ewerolimus i sorafenib, do leczenia sunitynibem w programie kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym w stadium zaawansowanym, który nie był wcześniej poddawany farmakologicznemu leczeniu i w przypadku pierwotnego uogólnienia kwalifikuje się do wykonania nefrektomii.

Począwszy od 1 lipca 2012 roku, finansowanie leków dostępnych w programach lekowych będzie odbywać się w oparciu o „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (MZ 2012b), w odróżnieniu od dotychczasowej wyceny punktowej dla substancji czynnej w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. Sunitynib (produkt leczniczy Sutent®) jest dostępny w postaci opakowań zawierających 28 kapsulek w dawce 12,5, 25 lub 50 mg. Ceny za poszczególne opakowanie jednostkowe, zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych w programach lekowych, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Ceny jednostkowe preparatów zawierających sunitynib, stosowanych w programie leczenia raka nerki.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	5 340,36	5 714,19	5 714,19	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	10 680,72	11 428,37	11 428,37	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	1079.0, Sunitynib	21 361,45	22 856,75	22 856,75	0

Sunitynib stosowany jest w cyklach 6-tygodniowych, na które składa się czterotygodniowy okres leczenia w zalecanej dawce 50 mg doustnie raz na dobę oraz dwutygodniowa przerwa w przyjmowaniu leku. Średni koszt sunitynibu w przeliczeniu na jeden dzień terapii w dawce 50 mg, z uwzględnieniem przerwy w stosowaniu leku, wynosi [REDACTED]

2.1.2.4.2 Względna intensywność dawki (RDI)

Zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia podlega ilość substancji czynnej podana pacjentowi, natomiast niewykorzystane części postaci substancji czynnej nie są refundowane ze środków budżetowych (NFZ 27/2012). W celu bardziej realistycznej kalkulacji wydatków płatnika, koszty leków w modelu skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dostępne z badań klinicznych dane o względnej intensywności dawki poszczególnych leków (ang. *relative dose intensity*, RDI). RDI jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste zużycie leku w stosunku do zużycia wg dawek należnych (zaplanowanych), z uwzględnieniem zarówno redukcji dawek zleconych leków i opóźnienia terminu rozpoczęcia kolejnych cykli.

Skorygowanie kosztów leków w modelu poprzez wskaźnik RDI jest dodatkowo uzasadnione faktem, że wyniki zdrowotne w badaniach klinicznych były z reguły oceniane w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), obejmującej także chorych którzy nie otrzymali pełnego zaplanowanego leczenia.

Względne intensywności dawki przyjęte w modelu dla poszczególnych interwencji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. RDI dla farmakoterapii zaawansowanego RCC w badaniach RCT.

Interwencja	RDI	Źródło / uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz zakładający pełne zużycie przepisanych dawek (tj. RDI równe 100%) we wszystkich grupach aktywnej farmakoterapii.

2.1.2.4.3 Podanie leków

Inhibitory wielokinazowe (pazopanib, sunitynib) są lekami dostępnymi w postaci tabletek i stosowanymi samodzielnie przez pacjentów. Założono, że pazopanib i sunitynib będą wydawane choremu podczas comiesięcznej wizyty ambulatoryjnej, rozliczanej z płatnikiem poprzez świadczenie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 27/2012).

Charakterystyki przyjętych w analizie świadczeń z katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono w tabeli.

Tabela 51. Wycena jednostkowa świadczeń w celu podania/wydania leków doustnych podczas leczenia zaawansowanego RCC.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [zł]	Koszt dla płatnika [zł]
5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00 / porada

Biorąc pod uwagę wycenę jednostkową porady ambulatoryjnej w zakresie programów lekowych, założony koszt miesięczny podania leków wynosi 104 zł dla każdej z aktywnych grup leczenia.

2.1.2.4.4 Leczenie działań niepożądanych

Koszty działań niepożądanych obliczano jako iloczyn częstości występowania poszczególnych działań oraz oszacowanego jednostkowego kosztu leczenia epizodu. W analizie uwzględniono działania niepożądane stopnia 3-4, występujące z częstością 5% lub więcej w przynajmniej jednym z ramion leczenia rozważanych w analizie ekonomicznej (pazopanib, sunitynib i interferon alfa). Założono, że koszt leczenia pojedynczego epizodu jest niezależny od otrzymanego leczenia przeciwnowotworowego, a działania niepożądane występują w pierwszym miesiącu od wprowadzenia terapii.

Częstości występowania działań niepożądanych stopnia 3-4 dla każdej z grup szacowano w oparciu o odsetki obserwowane w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego. Częstości w grupie pazopanibu pochodzą z badania VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011), [REDACTED]. Częstości poszczególnych działań niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Częstości działań niepożądanych stopnia 3-4 uwzględnionych w analizie dla poszczególnych interwencji I linii leczenia.

Działanie niepożądane st. 3/4	Pazopanib	Sunitynib
Anemia	■	■
Neutropenia	■	■
Leukopenia	■	■
Trombocytopenia	■	■
Nadciśnienie tętnicze	■	■
Biegunka	■	■

Działanie niepożądane st. 3/4	Pazopanib	Sunitynib
Nudności	■	■
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	■	■
Gorączka	■	■
Zmęczenie	■	■
Astenia	■	■

Poniżej przedstawiono założone ścieżki postępowania terapeutycznego, wykorzystane w kalkulacji kosztów poszczególnych działań niepożądanych:

- Anemia – przyjęto, że leczenie ciężkiej anemii obejmuje podanie średnio dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych; wartość punktowa dla przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w Katalogu świadczeń do sumowania (załącznik 1c do zarządzenia *NFZ 72/2011*) wynosi 3,46 (za każdą jednostkę), przy cenie punktu równej 52 zł; pobyt pacjenta w celu przetoczenia koncentratu krwinek rozliczany jest w ramach grupy JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” o wycenie 11 pkt., tj. 572 zł;
- Neutropenia – leczenie obejmuje jedną wizytę specjalistyczną w zakresie hematologii oraz zastosowanie pegfilgrastimu w cyklu, w którym wystąpił epizod neutropenii, w łącznej dawce 6 mg; cenę jednostkową pegfilgrastimu (6 mg) w wysokości 3 587,47 zł zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych obowiązującego od maja 2012 r. (*MZ 2012b*); średni koszt porady ambulatoryjnej oszacowano na 68,32 zł (Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o wycenie 7 punktów z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; średnia cena punktu w hematologii równa 9,76, zob. Załącznik 4.2.1);
- Leukopenia – leczenie obejmuje jedną wizytę specjalistyczną w zakresie hematologii (średni koszt porady 68,32 zł);
- Trombocytopenia – założono, że proces leczenia ciężkiej trombocytopenii obejmuje podanie średnio dwóch jednostek koncentratu płytkowego; wartość punktowa dla przetoczenia koncentratu płytkowego w Katalogu świadczeń do sumowania (załącznik 1c do zarządzenia *NFZ*

69/2009) wynosi 1,73, a cena punktu jest równa 52 zł; pobyt pacjenta w celu przetoczenia koncentratu płytkowego jest rozliczany w ramach grupy JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” o wycenie 11 pkt., tj. 572 zł;

- Nadciśnienie tętnicze – leczenie działania niepożądanego obejmuje jedną poradę ambulatoryjną z zakresu kardiologii, zastosowanie lizynoprylu przez 90 dni w pojedynczej dawce 20 mg/dobę oraz metoprololu przez 90 dni w pojedynczej dawce 200 mg/dobę; średni koszt porady ambulatoryjnej w kardiologii wynosi 63,00 zł (7 punktów rozliczeniowych za świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; średnią cenę punktu oszacowano na 9,00 zł, zob. Załącznik 4.2.1); w kalkulacjach wykorzystano ceny najtańszych refundowanych preparatów lizynoprylu i metoprololu z perspektywy wspólnej płatników przeliczeniu na dzienną dawkę (lizynopryl: Ranopril 20 mg, 28 tabl.; cena detaliczna 17,88 zł, dopłata świadczeniobiorcy 13,14 zł; metoprolol: Metocard 100 mg, 30 tabl.; cena detaliczna 6,70 zł, dopłata świadczeniobiorcy 6,30 zł);
- Biegunka, nudności – w oparciu o założenie w modelu *PenTAG* (Thompson Coon 2010) przyjęto, że ciężka biegunka wymaga średnio 2 dni hospitalizacji, rozliczanej w warunkach polskich w ramach grupy JGP: „Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne (kod P12)” o wycenie 30 pkt., tj. 1 560 zł; taką samą ścieżkę leczenia założono dla nudności stopnia 3-4;
- Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa – wizyta ambulatoryjna w zakresie onkologii; średni koszt porady onkologicznej wynosi 62,72 zł (świadczenie specjalistyczne 2-go typu z zakresu AOS; średnią cenę punktu oszacowano na 8,96 zł, zob. Załącznik 4.2.1);
- Gorączka – leczenie obejmuje wizytę ambulatoryjną onkologiczną (koszt porady 62,72 zł); w kalkulacjach nie uwzględniano kosztów leków o działaniu przeciwgorączkowym (paracetamol, ibuprofen), gdyż nie stanowią one obciążenia dla płatnika publicznego (kategoria OTC);
- Zmęczenie / astenia – leczenie obejmuje wizytę ambulatoryjną onkologiczną (koszt porady 62,72 zł).

Oszacowane koszty leczenia pojedynczych epizodów działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3/4.

Działanie niepożądane st. ¾	Koszt jednostkowy leczenia epizodu [zł]
Anemia	■
Neutropenia	■
Leukopenia	■
Trombocytopenia	■

Działanie niepożądane st. %	Koszt jednostkowy leczenia epizodu [zł]
Nadciśnienie tętnicze	■
Biegunka	■
Nudności	■
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	■
Gorączka	■
Zmęczenie / astenia	■

2.1.2.4.5 Diagnostyka i monitorowanie leczenia

W analizie założono, że monitorowanie terapii w grupach leczenia aktywnego będzie odbywać się w ramach wizyty chorego, podczas której pacjentowi są wydawane/podawane leki. Stąd koszty wizyt monitorujących są wliczone w koszt podania leku. Dodatkowo dla programu leczenia zaawansowanego RCC przewidziano ryczałt za diagnostykę realizowany na okres kontraktu (1 rok). Z uwagi na bardzo zbliżony zakres monitorowania leczenia i rodzaju wykonywanych badań bez względu na stosowaną substancję czynną, koszt diagnostyki we wnioskowanym programie lekowym z udziałem pazopanibu założono na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie zdrowotnym (lekowym) „Leczenie raka nerki” z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu i ewerolimusu (kod programu 03.0000.310.02) w wysokości 34,4 punktów. Charakterystykę świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Świadczenie diagnostyki w programie leczenia raka nerki Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [zł]	Koszt dla płatnika [zł]
5.08.08.0000016 – Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	34,4	52,00	1 788,80

2.1.2.4.6 Koszty – zestawienie

W poniższej tabeli zestawiono omówione w poprzednich podrozdziałach koszty leczenia jednego chorego w przeliczeniu na miesiąc terapii w podziale na poszczególne elementy kosztów, schemat i linię leczenia.

Tabela 55. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Rodzaj kosztu	Pazopanib	Sunitynib

* przy założeniu pełnego zużycia leku (tj. względnej intensywności dawki = 100%)

Jak wspomniano, w analizie uwzględniano koszty ponoszone przez płatnika w okresie trwania leczenia inhibitorem, tj. w okresie wolnym od progresji, jednak koszty leczenia objawowego w stanie progresji nie stanowią kosztów różniących dla porównywanych strategii.

2.1.2.5 Czas trwania leczenia inhibitorami wielokinazowymi

Ponieważ leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerki jest zwykle kontynuowane tak długo, jak długo u pacjenta utrzymuje się korzyść kliniczna, czas trwania aktywnego leczenia w modelu (z zastosowaniem pazopanibu lub sunitynibu) jest determinowany przebiegiem krzywej przeżycia bez progresji choroby. Z uwagi na stosunkowo krótki horyzont analizy wpływu na budżet (3 lata), nie zastosowano ograniczenia maksymalnego czasu leczenia. W analizie wykorzystano krzywe przeżycia wolnego od progresji użyte w równolegle wykonanej analizie ekonomicznej dla pazopanibu (zob. Rozdział 1). Szczegółowe omówienie metodyki modelowania przeżycia oraz wartości parametrów krzywych bez progresji dla rozważanych interwencji znajduje się w analizie ekonomicznej, natomiast poniżej przedstawiono parametry funkcji Weibulla dla PFS w ramionach pazopanibu i sunitynibu.

Tabela 56. Parametry funkcji Weibulla dla przeżycia bez progresji w porównywanych ramionach modelu.

Interwencja	PFS	
	k	λ^*

* Wartości parametru λ przedstawione w skali miesięcznej

2.1.2.6 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy.

2.1.2.7 Analiza wrażliwości - założenia

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono celem oceny wpływu na wyniki zmiany innych kluczowych parametrów, nie uwzględnianych w skrajnych wariantach populacyjnych. Rozpatrzone w analizie warianty, związane z długością leczenia inhibitorami, wielkością udziałów pazopanibu w rynku inhibitorów wielokinazowych oraz intensywnością dawki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Warianty analizy wrażliwości BIA.

Parametr / założenie	Założenie w analizie podstawowej	Założenie w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 2.1.4.3.2.

2.1.3 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie rozważanej populacji chorych (leczenie pierwszego rzutu RCC)

Oszacowanie aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC (z udziałem sunitynibu i pazopanibu) wykonano w oparciu o następujące założenia:

[redacted] Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszego rzutu terapii RCC wynosi: [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Kalkulację wydatków zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Kalkulacja aktualnych wydatków płatnika ponoszonych w rozważanej populacji (terapia pierwszego rzutu RCC).

	Sunitynib	Pazopanib	Źródło
Liczba leczonych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas trwania leczenia [mies.]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt miesięcznej terapii [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Sunitynib	Pazopanib	Źródło
Roczne wydatki płatnika [zł]			

Szacunkowe roczne wydatki płatnika ponoszone w związku z terapią pierwszego rzutu

W związku z niepewnością powyższych założeń, otrzymane wydatki zestawiono z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącymi wielkości refundacji substancji czynnych stosowanych w programie lekowym, publikowanych w formie Komunikatów DGL na stronie internetowej Funduszu.

Tabela 59. Kwota refundacji substancji czynnych stosowanych w programie leczenia raka nerki.

Okres	Sunitynib	Sorafenib	Ewerolimus
Styczeń - grudzień 2011	65 012 906 *	-	-
Styczeń – marzec 2012	16 955 955 *	1 353 926 **	1 828 857

* wydatki z uwzględnieniem programu leczenia raka nerki oraz leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); dane w podziale na poszczególne wskazania nie są dostępne.

** wydatki z uwzględnieniem programu leczenia raka nerki (realizowanego od 2012 r.) oraz programu leczenia raka wątrobowokomórkowego; dane w podziale na poszczególne wskazania nie są dostępne.

[Redacted content]

2.1.4 Wyniki analizy wpływu na budżet

W wynikach przedstawiono całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w populacji stosującej inhibitory wielokinazowe w pierwszych trzech latach od zakładanego rozpoczęcia finansowania pazopanibu w ramach programu lekowego oraz liczbę pacjentów leczonych w poszczególnych schematach w kolejnych miesiącach trzyletniego horyzontu czasowego. Analizę wykonano oddzielnie w wariantach: podstawowym (realistycznym), minimalnym i maksymalnym. Celem oceny wpływu zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki i wnioski przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

2.1.4.1 Wariant podstawowy

2.1.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

[Redacted]

Tabela 60. Roczne wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym – wariant podstawowy, uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Sunitynib	Pazopanib	łącznie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rodzaj wydatków	Sunitynib	Pazopanib	łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wszystkie koszty przedstawione w zaokrągleniu do 100 zł.

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

Tabela 61 przedstawia roczne wydatki płatnika w analogicznym horyzoncie, związane z finansowaniem leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, w przypadku wprowadzenia programu leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z udziałem pazopanibu (scenariusz nowy).

Tabela 61. Roczne wydatki płatnika w scenariuszu nowym – wariant podstawowy, uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Sunitynib	Pazopanib	łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rodzaj wydatków	Sunitynib	Pazopanib	łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wszystkie koszty przedstawione w zaokrągleniu do 100 zł.

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

Wykres 13. Prognozowane wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym, ponoszone na finansowanie leczenia sunitynibem i pazopanibem w ramach programu lekowego (uwzględnienie RSS).



Udział kosztów pazopanibu w łącznych wydatkach płatnika ponoszonych na leczenie inhibitorami wielokinazowymi jest

Wyniki analizy inkrementalnej, tj. różnicę łącznych kosztów w scenariuszu nowym oraz scenariuszu istniejącym dla rozważanej populacji w okresie trzech pierwszych lat od rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków publicznych, przedstawiono w tabeli.

Tabela 62. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz istniejący	0	0	0
W tym składowa stanowiąca kosz-	0	0	0

Wykres 14. Inkrementalna analiza wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC z udziałem inhibitorów wielokinazowych).



Na wykresie zobrazowano wielkość populacji leczonych inhibitorami wielokinazowymi w poszczególnych miesiącach programu lekowego w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.



Wykres 15. Liczba pacjentów leczonych sunitynibem i pazopanibem w terapii I rzutu RCC w poszczególnych miesiącach programu lekowego (wariant podstawowy).



W trzecim roku horyzontu liczba pacjentów leczonych równocześnie w ramach programu lekowego osiąga przeszło [redacted] pacjentów. Należy zauważyć, że na łączną liczbę leczonych składają się zarówno

pacjenci włączani do programu w danym roku, jak i chorzy kontynuujący leczenie z roku poprzedniego, a liczba pacjentów leczonych jednocześnie w danym okresie nie jest równoznaczna z liczbą nowych pacjentów włączanych rocznie do programu.

2.1.4.1.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

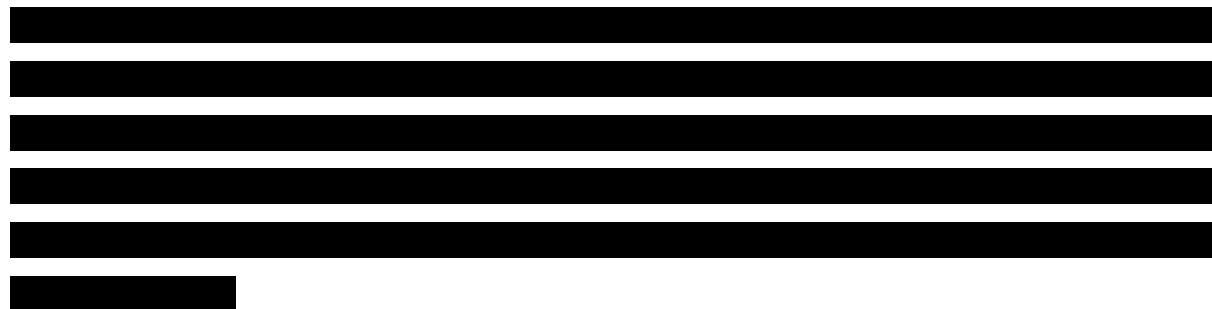
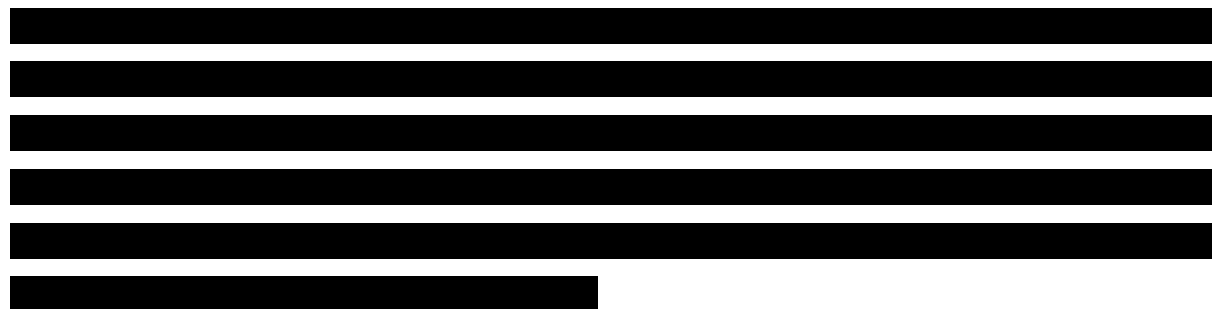


Tabela 63. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, **niewzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).**

Rodzaj wydatków	Wydatki płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz istniejący			
W tym składowa stanowiąca koszty refundacji leku <i>Votrient</i> ®	0	0	0
Scenariusz nowy			
W tym składowa stanowiąca koszty refundacji leku <i>Votrient</i> ®			
Wydatki inkrementalne (+) / oszczędności (-)			
Przyrost (+) / zmniejszenie (-) wydatków [%]			

* Wszystkie koszty przedstawione w zaokrągleniu do 100 zł.



Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiono także w formie wykresu.

Wykres 16. Inkrementalna analiza wpływu na budżet płatnika (I linia leczenia RCC z udziałem inhibitorów wielokinazowych) – wariant podstawowy, **nieuwzględnienie RSS**.



2.1.4.2 Wariant minimalny

2.1.4.2.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

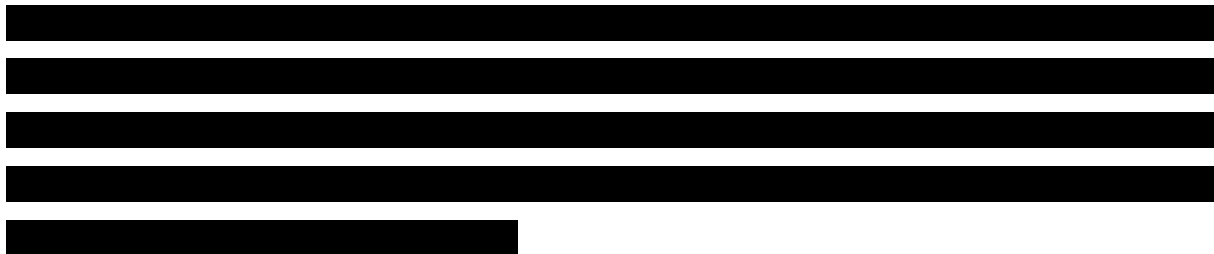


Tabela 64. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 17. *Inkrementalna analiza wpływu na budżet płatnika (I linia leczenia RCC z udziałem inhibitorów wielokinazowych) – wariant minimalny, uwzględnienie RSS.*



2.1.4.2.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

Tabela 65. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, nieuwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Wydatki płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.1.4.3 Wariant maksymalny

2.1.4.3.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

Tabela 66. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, uwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 18. Inkrementalna analiza wpływu na budżet płatnika (I linia leczenia RCC z udziałem inhibitorów wielokinazowych) – wariant maksymalny, uwzględnienie RSS.



2.1.4.3.2 Analiza bez uwzględnienia RSS



Tabela 67. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, nieuwzględnienie RSS (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Wydatki płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj wydatków	Wydatki płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

2.1.4.4 Analiza wrażliwości

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 68. Analiza wrażliwości (I linia leczenia RCC).

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

Rodzaj wydatków	Koszty płatnika [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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



2.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania preparatu Votrient® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zaawansowanego raka nerki zdefiniowane w opisie programu lekowego.

2.3 Aspekty etyczne i społeczne

Rozszerzenie dotychczasowego programu leczenia raka nerki o kolejną substancję czynną – pazopanib, spowoduje wygenerowanie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Biorąc pod uwagę przewidywaną wielkość populacji docelowej chorych kwalifikujących się do objęcia leczeniem preparatem Votrient®, w przypadku finansowania pazopanibu w ramach programu lekowego spodziewane jest uzyskanie dużej korzyści w wąskiej grupie chorych.

Brak jest dowodów, by systemowe finansowanie preparatu Votrient® mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób. Dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie jej ze środków publicznych oraz jasno określone kryteria włączenia do programu.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Votrient® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

2.4 Wnioski końcowe

Realizacja programu leczenia raka nerki z zastosowaniem preparatu Votrient® w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie przyniesie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted content]

3. Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Antoniewicz 1992** Antoniewicz AA, Nyckowski P, Krawczyk M, Borówka A. Rak jasnokomórkowy nerki z przerzutem do wątroby leczony operacyjnie. *Urologia polska* 1992;45(3).
- AOTM 19/05/2009** Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Benedict 2011** Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011;108(5):665-72.
- Bewerly 1999** Bewerly L, Harger L, Hoffman RA. Wybrane choroby układu moczowo-płciowego. W: *Radiologia kliniczna*. Red. Dennis M. Marchiori. Wydanie polskie: red. Szczerbo-Trojanowska M, Lublin 1999;27:997-8.
- Borkowski 2007** Borkowski A. Czy istnieją i jak zmieniają się granice leczenia chirurgicznego miejscowo zaawansowanego i rozlanego raka nerki (metastatic Renal Cell Carcinoma – mRCC). *Współczesna onkologia* 2007;11(3):153-156.
- Borówka 2004** Borówka A, Szcześniak C. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część I. Epidemiologia, rozpoznanie, leczenie chirurgiczne. *Współczesna Onkologia* 2004;8(4):181-188.
- Botteman 2011** Botteman MF, Meijboom M, Foley I, Stephens JM, Chen YM, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2011;12(6):575-88.
- Brzozowski 2005** Brzozowski K, Żukowski P, Jaroń B, Twarkowski P. Embolizacja naczyń nerkowych jako część strategii kompleksowego leczenia chorych z rakiem nerki. *Współczesna onkologia* 2005;9(3):89-91.
- Brzozowski 2007** Brzozowski K, Żukowski P, Bogusławska R, Szymański P, Korniluk J. Przeszkórna wertebroplastyka i osteoplastyka w leczeniu przeciwbólowym raka nerki z przerzutami do struktur kostnych. *Współczesna Onkologia* 2007;11(3):157-159.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91.
- Calvo Aller 2011** Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D,

- Martí B, Díaz Cerezo S. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol* 2011;13(12):869-77.
- Casciano 2011** Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi J-F, Wang X, Robertson J, Garrison L. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health* 2011;14(6):846-51.
- Castellano 2009** Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol* 2009;20(11):1803-12.
- Cella 2008** Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
- Cella 2010** Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(4):658-64.
- Cella 2012** Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, Neary MP, McCann L, Hodge R, Sternberg CN. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur. J. Cancer* 2012;48(3):311-23.
- ChPL Roferon-a** Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-a 9 mln j.m/0,5 ml, roztwór do wszykiwań.
- Chabot 2010** Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value Health* 2010;13(6):837-45.
- Chang 2011** Chang SL, Cipriano LE, Harshman LC, Garber AM, Chung BI. Cost-effectiveness analysis of nephron sparing options for the management of small renal masses. *J. Urol*. 2011;185(5):1591-7.
- ChPL Votrient** Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient 200 mg tabletki powlekane.
- CO 2012** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn>. Data ostatniego dostępu: 23 maja 2012.
- Coppin 2005** Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001425.
- Corgna 2007** Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PHM. Renal cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2007;64(3):247-262.
- Costa 2007** Costa L.J., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007;12:1404–1415.
- EAU 2008** European Association of Urology: Guidelines 2008;21-2.

- Eble 2004** Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I. A. Pathology and Genetics of Tumorous of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press 2004:9–88.
- Eimer 2011** Eimer C, Gerullis H, Heuck C, Otto T. mTOR inhibition in advanced renal cell carcinoma: which criteria should be used to evaluate therapeutic outcome? *Anticancer Drugs* 2011;22(1):18-23.
- Escudier 2007a** Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- Escudier 2009a** Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, Fountzilias G, Peschel C, Flodgren P, Maneval EC, Chen I, Vogelzang NJ. Phase II Study of Sunitinib Administered in a Continuous Once-Daily Dosing Regimen in Patients With Cytokine- Pretreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4068-75.
- Fisher 1997** Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997;3(Suppl 1):S70-72.
- Francesca 1997** Francesca F, Spaliviero M, Scattoni E, Gobbi C, Bertini R, Da Pozzo L, Rigatti P. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma. *Acta Urol Ital* 1997; 11(2):117-21.
- Gitlitz 2003** Gitlitz B.J., Figlin R.A. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 2003;30:589–600.
- Giuliani 1990** Giuliani L, Gilberti C, Martorana, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143:468-74.
- Hancock 2000** Hancock B, Griffiths G, Ritchie A, Oliver Rtd, Gore M, Mead G, Cook P, Parmar Mkb. Updated Results of the MRC Randomised Controlled Trial of Alpha Interferon vs. MPA in Patients with Metastatic Renal Carcinoma. *ASCO 36TH Ann Meet 2000*:abstr 1194.
- Hawkins 2009** Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO 45th Ann Meet 2009*: suppl; abstr 5110.
- Heng 2009** Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A Population-based Study Evaluating the Impact of Sunitinib on Overall Survival in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. *Cancer* 2009;115:776–83.
- Hoyle 2010** Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010;13(1):55-60.
- Hoyle 2010a** Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010;13(1):61-8.
- Huder 2004** Huder GR, Motzer RJ, Rini BI, Wilding G. Phase II study of single-agent SU011248 in the second-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. New York, NY: Pfizer; 2004. Protocol Number RTKC-0511-014.

- Hudes 2006** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor risk patient with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *adv RCC* (Abstract LBA4). *J Clin Oncol* 2006; 24:18S Suppl.
- Hudes 2007** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271–81.
- Hutson 2010** Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(3):475-480.
- Janzen 2003** Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North Am.* 2003;30:843–852.
- Jemal 2006** Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56:106–130.
- Jennings 1997** Jennings S, Linehan WM. Renal perirenal and ureteral neoplasms. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW, editors. *Adult and pediatric urology*. Mosby: St. Louis; 1997. p. 643.
- Kaczmarska 2007** Kaczmarska E. Rak nerki – leczenie; nowe metody i nowe wyzwania. Portal lekarszontolog.pl. Opublikowano 09.01.2007. Data ostatniego dostępu: 24 maja 2010.
- Kostrzewa-Itrych 2011** Kostrzewa-Itrych A, Itrych B. Znaczenie postaci leku w leczeniu bólu przewlekłego i przebijającego na przykładzie preparatów morfiny, fentanylu i buprenorfiny. *Farmacja Współczesna* 2011; 4: 14-25.
- Koszarowski 1985** Koszarowski T.: *Onkologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1985.
- Koźmińska 2002** Koźmińska E. Leczenie zaawansowanego raka nerki. W: Borkowski A, Czaplicki M (red.). *Nowotwory i torbiele nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, 323-56.
- Kriegmair 1995** Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 758-762.
- Krzakowski 2007** Krzakowski M. Rak nerkowokomórkowy — ewolucja systemowego leczenia. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007, tom 3, suplement A: 11-18.
- Krzakowski 2009** Krzakowski M. Rak nerkowokomórkowy. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2009;5(Sup. C):C1-C2.
- Książek 2010** Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna 2010.
- Maldazys 1986** Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986;136:376–9.
- McCann 2010** McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2010 Genitourinary Cancers Symposium*; Abstract no 413
- McDermott 2005** McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:133-141.

- Motzer 1999** Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patient with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
- Motzer 2000** Motzer RJ, et al. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2000;335:865-75.
- Motzer 2002** Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:289-296.
- Motzer 2006** Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
- Motzer 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
- Motzer 2009** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(22):3584-3590.
- Mucha 2003** Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz MZ. Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2,4:215-220.
- MZ 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2012a** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
- MZ 2012b** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- NCCN 2007** Clinical practice guidelines in oncology, Kidney Cancer, V.3. 2007 National Comprehensive Cancer Network, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree. Data ostatniego dostępu: 24 maja 2010.
- Negrier 1998** Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med.* 1998;338:1272-1278.
- Negrier 2007** Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, Sevin E, Caty A, Escudier B. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110(11):2468-2477.

- Ness 1999** Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1650–1657.
- NFZ 27/2012** Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 26/2012** Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie.
- NFZ 11/2012** Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 10/2012** Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- NFZ 85/2011** Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
- NFZ 81/2011** Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 79/2011** Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- NFZ 72/2011** Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NICE Everolimus** National Institute for Health & Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (second-line metastatic): everolimus. Appraisal Consultation Document, February 2010.
- NICE TA 215** National Institute for Health & Clinical Excellence. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal-cell carcinoma. Technology appraisal guidance document 215, February 2011. www.nice.org.uk/guidance/TA215
- Novick 2002** Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*: WB Saunders 2002:2672-31.
- Olszewski 2007** Olszewski WT. Rak nerki – patomorfologia i uwarunkowania genetyczne. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007;3(Supl. A):A5-A9.
- Oyasu 1998** Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998;3:125-33.
- PAI 2009** Delea TE, Sofrygin O, Hastings V. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Pazopanib for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma from the US Perspective. REPORT VERSION 2.9. Prepared by: PAI (Policy Analysis Inc.)

- PAI 2009a** Pazopanib Cost-Effectiveness Analysis Model. Model Description and User's Guide, version 0.03. Prepared by: PAI (Policy Analysis Inc.)
- Pantuck 2001** Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. *Semin Urol Oncol* 2001;19:72-79.
- Paz-Ares 2010** Paz-Ares L, del Muro JG, Grande E, Díaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(4):429-38.
- Pęczkowski 2007** Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007;11(3):147-152.
- Pitt 2010** Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. *Health Technol Assess* 2010;14(Suppl. 2):41-6.
- PUO 2010** Polska Unia Onkologii. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotworu układu moczowo-płciowego. Dostępne pod adresem: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>. Data ostatniego dostępu: 14 maja 2010.
- Purmonen 2008** Purmonen T., Martikainen J.A., Soini E.J., Kataja V., Vuorinen R.L., Kellokumpu-Lehtinen P.L, Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland, *Clin Ther* 2008;30(2):382-92.
- Pyrhönen 1999** Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2859-2867.
- Rabinovitch 1994** Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:206-12.
- Rafla 1970** Rafla S. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970;25:26-40.
- Remák 2008** Remák E., Charbonneau C., Négrier S., Kim S.T., Motzer R.J, Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma, *J Clin Oncol* 2008;26(24):3995-4000.
- Ries 2002** Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999 2002 [cited; Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/.
- Ritchie 1983** Ritchie A. W. S., Chisholm G. D.: The natural history of renal carcinoma. *Seminars in Oncology* 1983;10(4):390.
- Rosenberg 1994** Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-13.
- Rosenberg 1998** Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998;228:307-19.
- Stebbing 2001** Stebbing J, Gore M. The current status of interferon-alfa treatment in advanced renal cancer. *BJU International* 2001;87:599-601.

- Stec 2008** Stec R, Wcisło G, Szczylik C. Rola leczenia uzupełniającego w przebiegu raka nerki. Współczesna Onkologia 2008;12(7):301-307.
- Steineck 1990** Steineck G, Strander H, Carbin BE, Borgström E, Wallin L, Achtnich U, Arvidsson A, Söderlund V, Näslund I, Esposti PL. Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 1990; 155-162.
- Sternberg 2010** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Sternberg 2010a** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. Randomized, Double-Blind Phase III Study Of Pazopanib In Patients With Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Final Overall Survival (OS) Results. Annals of Oncology 2010; Volume 21; Suppl 8; Abstract LBA22
- Sternberg 2011** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 313).
- Stoerkel 1997** Stoerkel S, et al. Classification of renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:987-9.
- Storkel 1997** Storkel S., Eble J.N., Adlakha K. i wsp. Classification of renal-cell carcinoma: Workgroup no. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997;80:987-989.
- Sulik 2001** Sulik M. Histopatologia raka nerki. Urologia polska 2001;54(3).
- Swinburn 2010** Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin 2010;26(5):1091-6.
- Syryło 2009** Syryło T, Żołnierek J, Szczylik C, Zieliński H, Bortnowski L, Bogdanowicz A. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego – operacyjnego i chemioimmunoterapii u chorych z przerzutami raka nerki do płuc. Współczesna Onkologia 2010;14(1):147-152.
- Szczylik 2004** Szczylik C, Nurzyński P, Żołnierek J. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część II. Ocena stopnia zaawansowania raka nerki. Terapia. Współczesna Onkologia 2004;8(4):189-199.
- Thompson Coon 2010** Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Jan;14(2):1-184, iii-iv.
- UroOnko 2012** Materiały z konferencji UroOnko w Jastrzębiej Górze 10 maja 2012 r. (dane niepublikowane)
- Wu 2012** Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, Xue W. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. PLoS ONE 2012;7(3):e32530.
- Wysocki 2007** Wysocki PJ, Żołnierek J, Szczylik C, Mackiewicz A. Recent development in renal cell

- cancer immunotherapy. Expert Opin Biol Ther 2007;7:727-37.
- Wysocki 2008** Wysocki P, Żołnierek P. Immunoterapia raka nerki – nowe cele i strategie terapeutyczne. Współczesna onkologia 2008;12(7):295-300.
- Wysocki 2009** Wysocki P, Krzemieniecki K, Kazimierz D, Potemski P, Żołnierek J, Krzakowski M. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Onkologia w praktyce klinicznej, 2009;5(5):181-188.
- Wysocki 2009a** Wysocki P. Interferon+bewacyzumab – nowa generacja immunoterapii w leczeniu raka nerki?. Współczesna onkologia 2009;13(2):74-80.
- Yang 2003** Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3127-3132.
- Zbrozek 2010** Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, Parasuraman S. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. Pharmacoeconomics 2010;28(7):577-84.
- Zieliński 1986** Zieliński J.: Onkologia urologiczna. Warszawa, PZWL, 1986.
- Żołnierek 2009** Żołnierek J. Leczenie sekwencyjne chorych na rozsialego raka nerki. Współczesna onkologia 2009;13(3):113-119.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Wykaz skrótów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	<i>The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
b.d.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
HD	hospicjum domowe
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HS	hospicjum stacjonarne
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
IRC	niezależna zaślepiona komisja (z ang. <i>independent imaging-review committee</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDH	dehydrogenaza kwasu mlekowego
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MLS	metoda najmniejszych kwadratów
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (z ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMP	oddział medycyny paliatywnej
OS	całkowite przeżycie (z ang. <i>overall survival</i>)
OTC	leki wydawane bez recepty (z ang. <i>over-the-counter</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>
PMP	poradnia medycyny paliatywnej
PPS	przeżycie po progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (z ang. <i>quality of life</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RDI	względna intensywność dawki
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
TTO	handlowanie czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
TWIST	okres wolny od objawów choroby i toksyczności
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

Tabela 70. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie kardiologii w 2012 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 73. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2012 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 74. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w poradni medycyny paliatywnej w 2012 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■
[redacted]	■

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

4.3 Spis tabel

Tabela 1. Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu <i>Votrient</i> ®	25
Tabela 2. Ceny jednostkowe preparatów zawierających <i>sunitynib</i> , stosowanych w programie leczenia raka nerki	27
Tabela 3. Ceny jednostkowe preparatów zawierających <i>interferon</i> , stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki	28
Tabela 4. RDI dla farmakoterapii zaawansowanego RCC w badaniach RCT.	30
Tabela 5. Wycena jednostkowa świadczeń w celu podania/wydania leków doustnych oraz immunoterapii podczas leczenia zaawansowanego RCC.	31
Tabela 6. Częstości działań niepożądanych stopnia 3-4 uwzględnionych w analizie dla poszczególnych interwencji I linii leczenia	32
Tabela 7. Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3/4.	34
Tabela 8. Świadczenie diagnostyki w programie leczenia raka nerki Narodowego Funduszu Zdrowia.	34
Tabela 9. Wycena punktowa okresowej oceny skuteczności chemioterapii.	35
Tabela 10. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.	36
Tabela 11. Zużycie leków przeciwbólowych w opiece hospicyjnej.	37
Tabela 12. Oszacowanie kosztu leczenia objawowego w zaawansowanym RCC (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna)	38
Tabela 13. Oszacowane parametry funkcji przeżycia OS i PFS Weibulla w ramieniu referencyjnym modelu	42
Tabela 14. Parametry funkcji przeżycia OS i PFS Weibulla w porównywanych ramionach modelu.	49
Tabela 15. Strategia wyszukiwania dla użyteczności stanów zdrowia RCC.	50
Tabela 16. Opublikowane wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z mRCC.	57
Tabela 17. Użyteczności EQ-5D w okresie bez progresji (PFS) i po progresji (PPS), obserwowane w grupach placebo i pazopanibu w badaniu VEG105192.	61
Tabela 18. Użyteczności EQ-5D u pacjentów z epizodami działań niepożądanych i bez epizodów w badaniu VEG105192.	62
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia w mRCC, uzyskane w badaniu Oxford Outcomes.	63
Tabela 20. Średni czas trwania działań niepożądanych obserwowany w badaniu VEG105192.	65
Tabela 21. Warianty analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z <i>interferonem alfa</i> (analiza kosztów-użyteczności) i <i>sunitynibem</i> (analiza minimalizacji kosztów) w populacji chorych dotychczas nieleczonych.	67
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla pazopanibu.	69
Tabela 23. Analiza kosztów-konsekwencji – populacja dotychczas nieleczonych pacjentów z zaawansowanym RCC.	71
Tabela 24. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników analizy.	74
Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z <i>sunitynibem</i> w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED])	75
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z <i>sunitynibem</i> w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED]).	75
Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z <i>sunitynibem</i> w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED]).	76

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED]).....	77
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC ([REDACTED]).....	78
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC ([REDACTED] a).	81
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC ([REDACTED]).....	84
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z sunitynibem w populacji dotychczas nieleczonych chorych z RCC ([REDACTED]). .	87
Tabela 33. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań wyników analizy.	91
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED]).....	92
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED] a). .	93
Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED]).....	94
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności pazopanibu w porównaniu z interferonem alfa w I linii leczenia zaawansowanego RCC ([REDACTED] a).	95
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych [REDACTED] [REDACTED]	97
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych [REDACTED] [REDACTED]	103
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych [REDACTED] [REDACTED]).....	107
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania pazopanibu z interferonem alfa w populacji chorych dotychczas nieleczonych ([REDACTED])..... [REDACTED]	111
Tabela 42. Strategie wyszukiwania stosowane w poszczególnych źródłach informacji.	125
Tabela 43. Zestawienie danych epidemiologicznych wyszukanych celem oszacowania populacji docelowej.	127
Tabela 44. Dane epidemiologiczne przyjęte w minimalnym i maksymalnym wariancie populacyjnym.	135
Tabela 45. Kalkulacja populacji docelowej dla inhibitorów wielokinazowych (pazopanibu i sunitynibu) w leczeniu I linii zaawansowanego RCC – wariant podstawowy, minimalny i maksymalny.	135
Tabela 46. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	137

Tabela 47. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. 137

*Tabela 48. Ceny zbytu netto zarejestrowanych opakowań produktu **Votrient®**.* 142

*Tabela 49. Ceny jednostkowe preparatów zawierających **sunitynib**, stosowanych w programie leczenia raka nerki.* 143

Tabela 50. RDI dla farmakoterapii zaawansowanego RCC w badaniach RCT. 144

Tabela 51. Wycena jednostkowa świadczeń w celu podania/wydania leków doustnych podczas leczenia zaawansowanego RCC. 145

Tabela 52. Częstości działań niepożądanych stopnia 3-4 uwzględnionych w analizie dla poszczególnych interwencji I linii leczenia. 145

Tabela 53. Jednostkowe koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3/4. 147

Tabela 54. Świadczenie diagnostyki w programie leczenia raka nerki Narodowego Funduszu Zdrowia. 148

Tabela 55. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet. 149

Tabela 56. Parametry funkcji Weibulla dla przeżycia bez progresji w porównywanych ramionach modelu. 149

Tabela 57. Warianty analizy wrażliwości BIA. 150

Tabela 58. Kalkulacja aktualnych wydatków płatnika ponoszonych w rozważanej populacji (terapia pierwszego rzutu RCC). 151

Tabela 59. Kwota refundacji substancji czynnych stosowanych w programie leczenia raka nerki. 152

Tabela 69. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie hematologii w 2012 r. 183

Tabela 70. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie kardiologii w 2012 r. 184

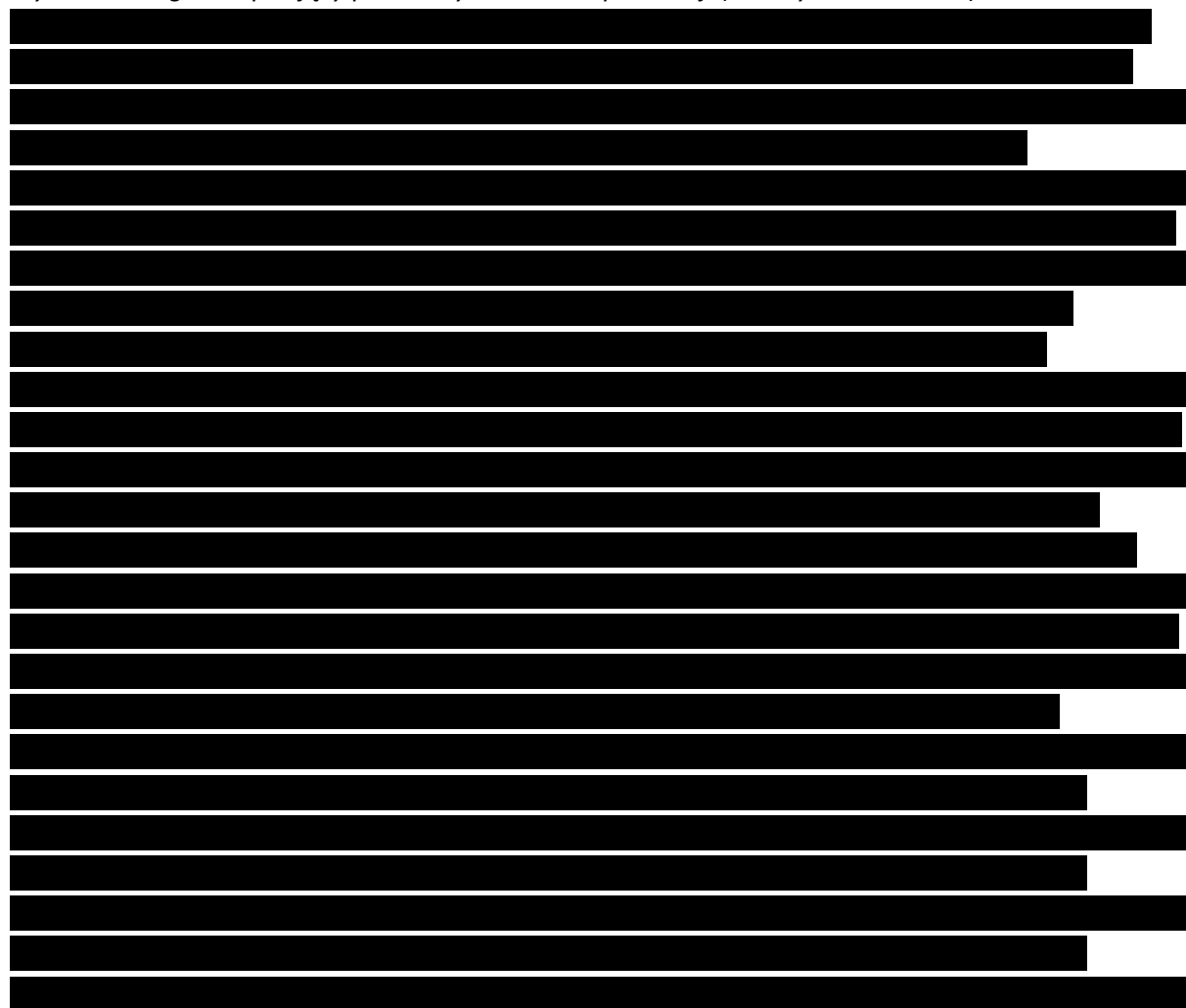
Tabela 71. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie onkologii w 2012 r. 185

Tabela 72. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2012 r. 188

<i>Tabela 73. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2012 r.</i>	189
<i>Tabela 74. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w poradni medycyny paliatywnej w 2012 r.</i>	191

4.4 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram klasycznego modelu przebiegu zaawansowanego nowotworu z trzema stanami.	20
Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi przeżycia OS i PFS.	21
Wykres 3. Oszacowane funkcje przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów leczonych interferonem alfa w leczeniu I linii mRCC.	43
Wykres 4. Sieć porównań w badaniach RCT dla pazopanibu, sunitynibu, IFN-alfa i placebo w leczeniu I linii mRCC.	44
Wykres 5. Oszacowane funkcje Weibulla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych ramionach modelu I linii leczenia zaawansowanego RCC.	49
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (badania użyteczności).	52
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (analizy ekonomiczne).	70



4.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]