

**Niwolumab (Opdivo®)
w leczeniu miejscowo zaawansowanego
lub przerzutowego
niedrobnokomórkowego raka płuca
o typie płaskonabłonkowym**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Warszawa
listopad 2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Tel.: +48 22 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem docetakselu (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania niwolumabu (scenariusz nowy).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w związku z czym w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab i docetaksel) i III linii, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej.

Struktura i parametry analizy

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie konsensusu 7 ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do programu.

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych PFS pochodzących z badania CheckMate 017. Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych w 1., 2. i 3. roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste całkowite wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ciągu 3 pierwszych lat funkcjonowania programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto na poziomie odpowiednio [REDACTED]

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na 14,4 mln PLN, 26,8 mln PLN i 31,0 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.
 - Koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku finansowania ([REDACTED]).
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Wnioski

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016¹). Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych, u których wnioskowana terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej: obecnie w Polsce w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP dostępny jest jedynie docetaksel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolaka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP.

Dodatkowa ocena niwolumabu przeprowadzona w oparciu o algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne² wykazała, że niwolumab uzyskał możliwie najwyższą kategorię oceny – A, oznaczającą bardzo wysoką wartość dodaną leku. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego leki przeciwnowotworowe z kategorii A powinny być finansowane.

Słowa kluczowe

niwolumab, płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Analiza wpływu na budżet	15
3.1 Źródła danych	15
3.2 Populacja	16
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
3.2.1.1 Zaawansowany czerniak	16
3.2.1.2 Płaskonabłonkowy NDRP	20
3.2.1.3 Podsumowanie	23
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku	23
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	26
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	27
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji	27
3.3 Perspektywa	28
3.4 Horyzont czasowy analizy	28
3.5 Scenariusze	29
3.6 Parametry	30
3.6.1 Dane kosztowe	31
3.6.2 Dyskontowanie	33
3.6.3 Współczynnik <i>compliance</i>	33
3.6.4 Analiza wrażliwości	33
3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów	36
3.7 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ	37

3.8 Wyniki – perspektywa NFZ.....	37
3.8.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)	38
3.8.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego	39
3.8.1.2 Analiza wrażliwości.....	41
3.8.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)	42
3.8.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego	43
3.8.2.2 Analiza wrażliwości.....	45
3.9 Wyniki – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	47
3.9.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)	47
3.9.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego	48
3.9.1.2 Analiza wrażliwości.....	50
3.9.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)	51
3.9.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego	52
3.9.2.2 Analiza wrażliwości.....	54
4 Analiza racjonalizacyjna	56
5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	57
6 Aspekty etyczne i społeczne	58
7 Dyskusja i ograniczenia.....	59
8 Podsumowanie i wnioski.....	63
9 Aneks.....	65
9.1 Populacja w kolejnych tygodniach analizy.....	65
9.2 Koszty w kolejnych tygodniach analizy.....	69
9.3 Aspekty etyczne.....	78
9.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	80
Spis tabel.....	82
Spis rycin	84
Piśmiennictwo	85

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DOC	docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	niwolumab
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	docetaksel
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	3 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w docelowej populacji chorych, tj. leczenie docetakselem
scenariusz nowy	finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie niwolumabem
wyniki (O)	dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁶ Lek znajduje się obecnie w procesie refundacyjnym w leczeniu czerniaka.³

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.⁴

- 1) **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do niwolumabu** - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{5,6}
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do niwolumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{5,6}

Preparat Opdivo® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.⁵

W Analizie klinicznej⁷ wykazano, że stosowanie niwolumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego docetakselu – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.⁵

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej⁷ (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁵

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁵

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (docetaksel, patrz. Analiza kliniczna⁷), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto na poziomie odpowiednio [REDACTED]

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
1 fiol.a 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol.a 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

3 Analiza wpływu na budżet

3.1 Źródła danych

W oszacowaniach liczebności populacji wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁸

Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji przyjęto na podstawie konsensusu 7 ekspertów w dziedzinie onkologii uzyskanego 26 sierpnia 2015 r.:



Zużycie zasobów i koszty oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 ekspertów – klinicystów z doświadczeniem w leczeniu raka płuca w Polsce (patrz Analiza ekonomiczna⁹):



Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,¹⁰ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią:

- dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym);
- dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii.⁴

3.2.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2012 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁸ Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1¹¹, przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{liczba_chorych} = \beta_0 + \beta_1(\text{ROK})$$

liczba_chorych – liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK – rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2012⁸ przedstawiono poniżej.

Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1451,18	66,1917	21,92	4,76e-011	***
index	96,1385	7,77382	12,37	3,45e-08	***

Średn.aryt.zm.zależnej	2172,214	Odch.stand.zm.zależnej	417,6558
Suma kwadratów reszt	164980,0	Błąd standardowy reszt	117,2533
Wsp. determ. R-kwadrat	0,927247	Skorygowany R-kwadrat	0,921184
F(1, 12)	152,9416	Wartość p dla testu F	3,45e-08
Logarytm wiarygodności	-85,48679	Kryt. inform. Akaike'a	174,9736
Kryt. bayes. Schwarza	176,2517	Kryt. Hannana-Quinna	174,8553
Autokorel.reszt - rho1	-0,080786	Stat. Durbina-Watsona	1,576029

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, II i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 181, 3 277 i 3 373 - patrz poniżej.

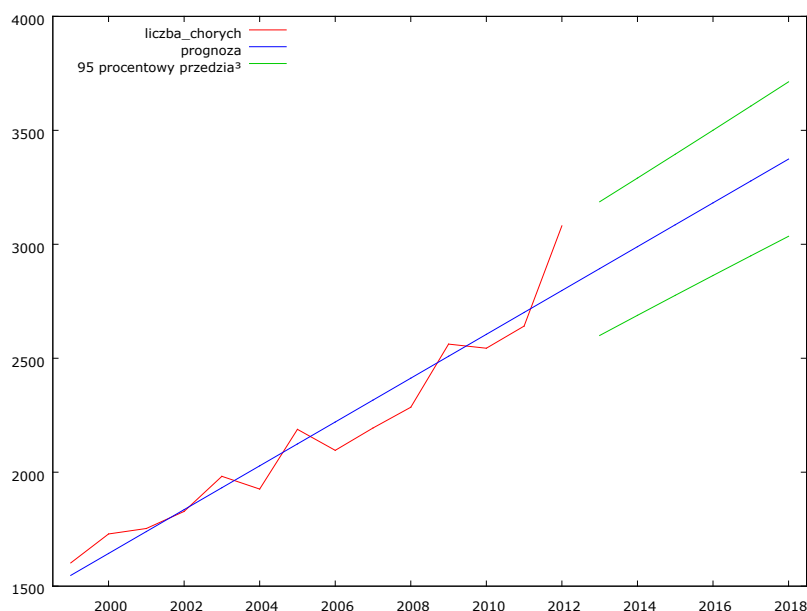
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	1 602	1 547		
2000	1 729	1 643		
2001	1 753	1 739		
2002	1 828	1 835		
2003	1 982	1 931		
2004	1 926	2 028		
2005	2 188	2 124		
2006	2 096	2 220		
2007	2 194	2 316		
2008	2 285	2 412		
2009	2 562	2 508		
2010	2 544	2 604		

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2011	2 641	2 701		
2012	3 081	2 797		
2013		2 893	135	(2 600, 3 187)
2014		2 989	138	(2 688, 3 290)
2015		3 085	142	(2 776, 3 395)
2016		3 181	146	(2 863, 3 500)
2017		3 277	151	(2 949, 3 606)
2018		3 373	155	(3 035, 3 713)

* Dla 95% przedziału ufności, $t(12, 0,025) = 2,179$.

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków.¹² Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2016-2018 oraz podanych powyżej odsetków oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice – patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2016	3 181	315	3 496
2017	3 277	324	3 601
2018	3 373	334	3 707

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC¹³ przyjęto, że zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy może dotyczyć jedynie stadiów III i IV. W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono liczbę nowych zachorowań na czerniaka oraz chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria.

W przypadku czerniaka skóry przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych;¹⁴
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;^{15,16}
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;^{15,16}
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15% podanego przez eksperta klinicznego).

Tab. 8. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.

Rok	Czerniak skóry	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
2016	3 181	2 952	354	148	277	779
2017	3 277	3 041	365	152	285	802
2018	3 373	3 131	376	157	293	826

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnice przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych;¹⁴
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 50%, z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;^{16,17}
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 20%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;¹⁷
- w I i II stadium zaawansowania przyrzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15% podanego przez eksperta klinicznego).

Tab. 9. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnio.

Rok	Czerniak pozaskórny	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
2016	315	292	88	58	11	157
2017	324	301	90	60	11	162
2018	334	310	93	62	12	166

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym) obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na 936, 964 i 992 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Tab. 10. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak pozaskórny	Łącznie
2016	779	157	936
2017	802	162	964
2018	826	166	992

3.2.1.2 Płaskonabłonkowy NDRP

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.⁸ Konserwatywnie założono, że wszyscy chorzy są w wieku powyżej 18 lat.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1¹¹, przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{liczba_chorych} = \beta_0 + \beta_1(\text{ROK})$$

liczba_chorych – liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK – rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012⁸ przedstawiono poniżej.

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	19481,5	274,786	70,90	4,12e-017	***
index	103,149	32,2720	3,196	0,0077	***

Średn.aryt.zm.zależnej	20255,07	Odch.stand.zm.zależnej	636,3234
Suma kwadratów reszt	2843240	Błąd standardowy reszt	486,7614
Wsp. determ. R-kwadrat	0,459850	Skorygowany R-kwadrat	0,414837
F(1, 12)	10,21605	Wartość p dla testu F	0,007686
Logarytm wiarygodności	-105,4149	Kryt. inform. Akaike'a	214,8298
Kryt. bayes. Schwarza	216,1080	Kryt. Hannana-Quinna	214,7115
Autokorel.reszt - rho1	0,266989	Stat. Durbina-Watsona	1,313840

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I, II, i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 338, 21 441 i 21 544 - patrz poniżej.

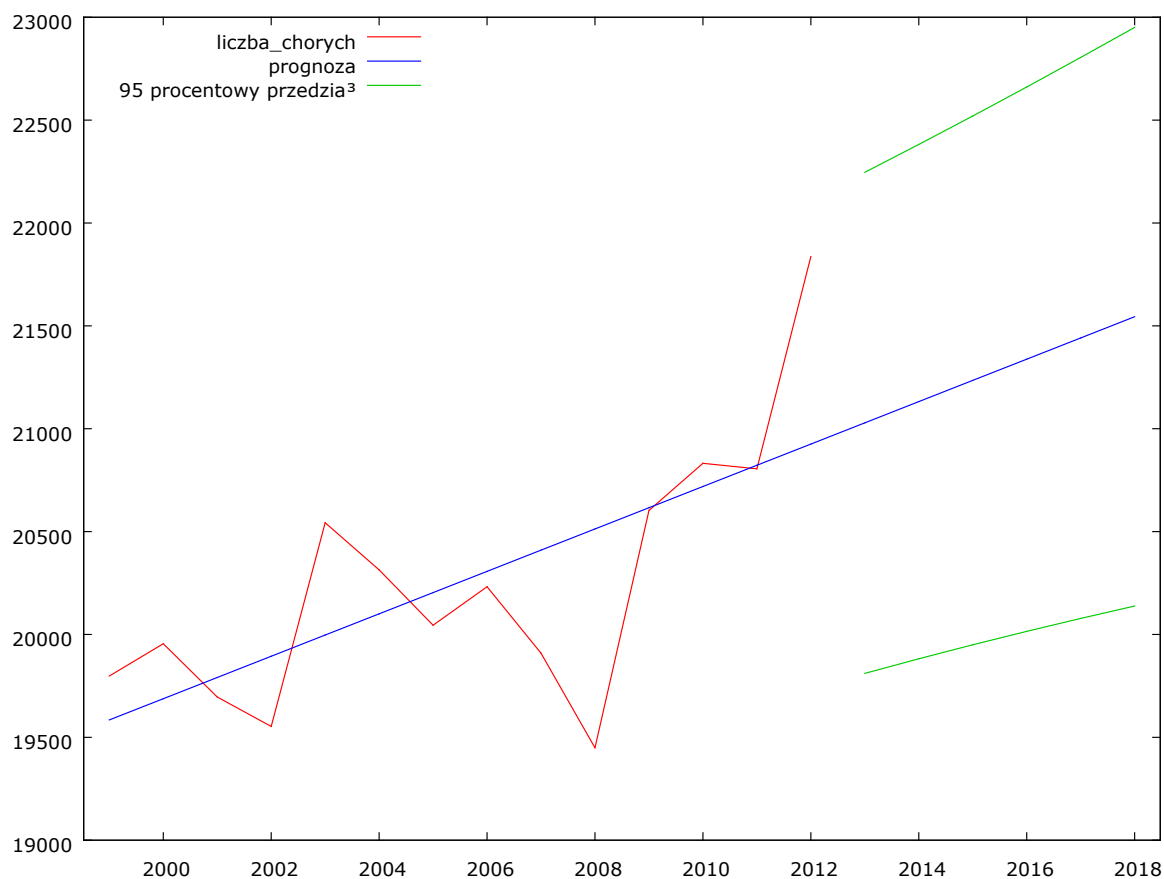
Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	19 798	19 585		
2000	19 955	19 688		
2001	19 696	197 91		
2002	19 553	19 894		
2003	20 543	19 997		
2004	20 314	20 100		
2005	20 045	20 204		
2006	20 232	20 307		
2007	19 909	20 410		
2008	19 449	20 513		
2009	20 603	20 616		
2010	20 832	20 719		

Observacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2011	20 805	20 822		
2012	21 837	20 926		
2013		21 029	558,967	19810,81 - 22246,58
2014		21 132	573,679	19881,90 - 22381,78
2015		21 235	589,792	19949,95 - 22520,04
2016		21 338	607,193	20015,18 - 22661,10
2017		21 441	625,777	20077,84 - 22804,74
2018		21 544	645,439	20138,15 - 22950,73

* Dla 95% przedziału ufności, $t(12, 0,025) = 2,179$.

Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.



Poniżej przedstawiono odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji uzyskane na podstawie konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii uzyskane na spotkaniu 26 sierpnia 2015 r.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego testowano następujące założenia:

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

3.2.1.3 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Tab. 14. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok	III rok
Czerniak	936	964	992
Płaskonabłonkowy NDRP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii (zgodnie z ChPL) spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

Tab. 15. Liczba chorych z płaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii.

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	■	■	■
% chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem*		■	
Liczba chorych z płaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do programu leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii	■	■	■

* pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu leczenia niwolumabem, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■■■■■■■■■■ pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy (analiza podstawowa).

Tab. 16. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Parametr	I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	■	■	■
scenariusz minimalny	■	■	■
scenariusz maksymalny	■	■	■

Jak wskazano powyżej w rozdz. 3.2.1, ■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■
 ■■■■■■■■■■

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie niwolumab nie jest refundowany w leczeniu raka płuca w Polsce. W związku z tym, ze względu na wysokie koszty terapii obecnie nier refundowanej, pacjenci z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosują inne schematy terapeutyczne (finansowane ze środków publicznych) lub pozostają nieleczeni. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych produktem Opdivo®, w związku z czym liczebność populacji, w której produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie stosowany wynosi 0.

3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii (zgodnie z ChPL) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Przyjęto założenie konserwatywne, zgodnie z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową, wskazaną we wniosku – 762, 765 i 769 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji wynosi 571, 574 i 577 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio 952, 957 i 961 chorych zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

Założono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii w danym roku analizy rozpoczną terapię w ciągu danego roku wchodząc liniowo co tydzień do programu i kontynuują terapię do końca III roku (przerwanie leczenia uwzględniono w kosztach terapii) – patrz tabela poniżej.

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 17. Populacja – podsumowanie oszacowań.

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
• dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym)	936, 964 i 992	3.2.1
• dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii	1 088, 1 093 i 1 099	
populacja docelowa, wskazana we wniosku		

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego 		3.2.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym) 	0	3.2.3
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii 	0	
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji		
<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego 		0

3.3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,¹⁰ analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, w przypadku współpłacenia.”²³

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (chory ponosi część kosztów monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej, opieki końca życia, leczenia zdarzeń niepożądanych).

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) „Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2

lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.”²³

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.¹⁰

Mając na uwadze konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego, w analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

3.5 Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz NFZ i pacjenta łącznie dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni docetakselem;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie niwolumabu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni niwolumabem.

Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3.8 i 3.9) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

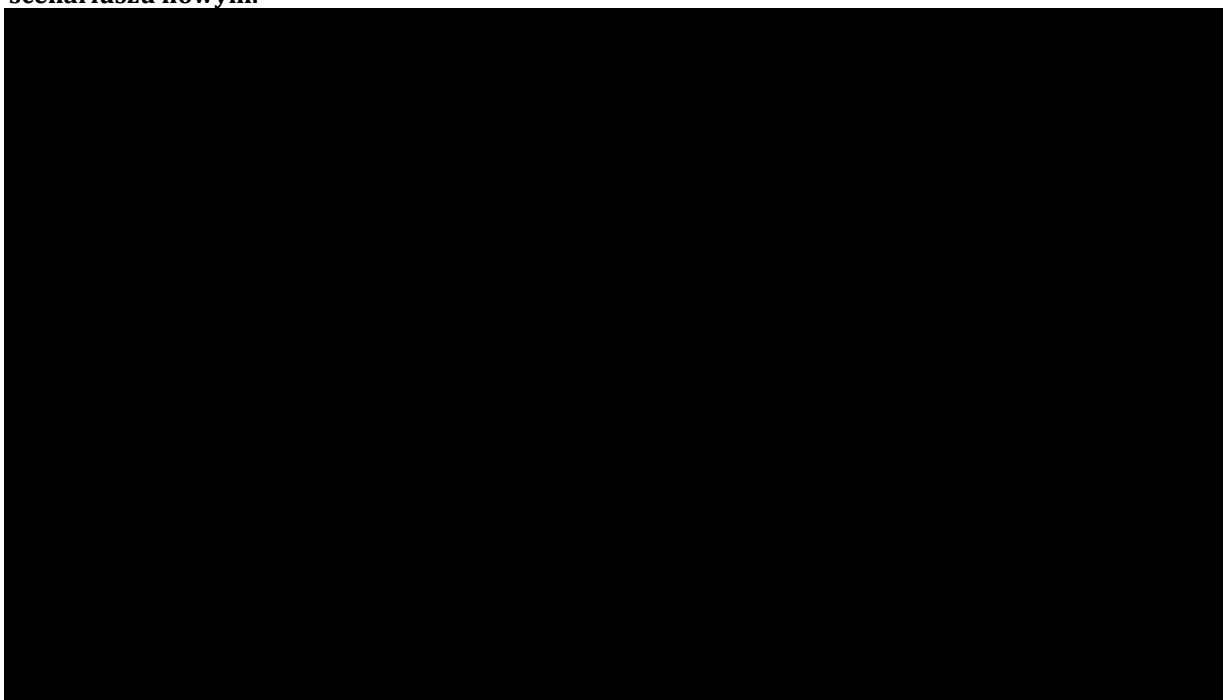
Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3.8 i 3.9) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej

refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

Tab. 18. Liczba chorych leczonych docetakselem w scenariuszu istniejącym lub niwolumabem w scenariuszu nowym.

Parametr	I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	■	■	■
scenariusz minimalny	■	■	■
scenariusz maksymalny	■	■	■

Ryc. 3. Liczba chorych leczonych docetakselem w scenariuszu istniejącym lub niwolumabem w scenariuszu nowym.



3.6 Parametry

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych PFS pochodzących z badania CheckMate 017.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w 1., 2. i 3. roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna⁹). Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

3.6.1 Dane kosztowe

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 mediana wieku wyniosła 63 lata.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, docetaksel) i III linii, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej.

Szczegółowy opis zużycia zasobów oraz danych kosztowych wykorzystanych w celu uzyskania poniższych wyników wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w Analizie ekonomicznej⁹ oraz bardziej szczegółowo - w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Tab. 19. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby przed progresją		
PLN/4 tyg.	1 212,34	1 231,42
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab (z RSS) – II linia	■	■
niwolumab (bez) – II linia	■	■
docetaksel – II linia	6,123	6,123
cisplatyna – III linia	0,726	0,726
karboplatyna – III linia	0,274	0,274
gemcytabina – III linia	0,096	0,096
winorelbina – III linia	7,326	7,326
Koszt podania leków, PLN/podanie		
niwolumab – II linia	104	104
docetaksel – II linia	130	130
cisplatyna – III linia	364	364
karboplatyna – III linia	364	364
gemcytabina – III linia	156	156
winorelbina – III linia	156	156
Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
niwolumab – II linia	174,78	174,78
docetaksel – II linia	163,11	163,11
cisplatyna – III linia	232,96	232,96
karboplatyna – III linia	232,96	232,96
gemcytabina – III linia	167,78	167,78
winorelbina – III linia	167,78	167,78
Koszt najlepszej terapii wspomagającej		
PLN/4 tyg.	3 692,12	3 751,70
Koszt opieki końca życia		
PLN	6 398,28	6 471,01
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	8,75	8,75
wysypka	7,86	17,36
zapalenie płuc	192,87	267,08
neutropenia	100,80	107,46
gorączka neutropeniczna	3 541,73	3 703,05
biegunka	243,56	244,31
anemia	3 415,24	3 415,24
odwodnienie	381,89	384,30
hiponatremia	148,54	149,13
nudności	21,83	36,53

Koszty tygodniowe wygenerowane w modelu ekonomicznym związane ze scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym uwzględniają naturalny przebieg choroby (progresja, zgony) oraz wszystkie istotne konsekwencje stosowania leków (skuteczność, bezpieczeństwo, długość terapii), tym samym wydają się w sposób najbardziej prawdopodobny przybliżać rzeczywiste konsekwencje finansowe.

Koszty kolejnych tygodni terapii w scenariuszu istniejącym (docetaksel) i nowym (niwolumab) uzyskane w modelu ekonomicznym przy założeniach analizy podstawowej przedstawiono w aneksie 9.2.

Poniżej przedstawiono średni koszt 1., 2. i 3. roku terapii docetakselem w scenariuszu istniejącym i niwolumabem w scenariuszu nowym oraz średnie roczne koszty niwolumabu (substancji czynnej).

Tab. 20. Koszty kolejnych lat terapii w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) - analiza podstawowa.

Tydzień	DOC	NIVO	NIVO-lek
NFZ, RSS			
1. rok	18 858	■	■
2. rok	16 231	■	■
3. rok	5 311	■	■
NFZ, bez RSS			
1. rok	18 858	■	■
2. rok	16 231	■	■
3. rok	5 311	■	■
NFZ+pacjent, RSS			
1. rok	19 055	■	■
2. rok	16 439	■	■
3. rok	5 390	■	■
NFZ+pacjent, bez RSS			
1. rok	19 055	■	■
2. rok	16 439	■	■
3. rok	5 390	■	■

3.6.2 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.²³

3.6.3 Współczynnik *compliance*

Przerwanie leczenia uwzględniono w kosztach terapii w kolejnych tygodniach analizy, które pobrano z modelu ekonomicznego.

3.6.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- masa ciała pacjentów,
- powierzchnia ciała pacjentów,
- koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów.

W analizie wrażliwości do analizy ekonomicznej testowano inne parametry, w tym m.in.:

- inne rozkłady PFS i OS,
- leczenie niwolumabem do [REDACTED]
- rodzaj i długość leczenia III linii.

Ze względu na brak istotnego wpływu powyższych parametrów na koszty ponoszone w ciągu 3 pierwszych lat analizy zostały one pominięte.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 21. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1A	masa ciała pacjentów	65 kg	średnia wartość wskazana przez ekspertów	55 kg	najniższa wartość wskazana przez ekspertów
1B				70 kg	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów
2A	powierzchnia ciała pacjentów	1,68 m ²	średnia wartość wskazana przez ekspertów	1,6 m ²	najniższa wartość wskazana przez ekspertów
2B				1,7 m ²	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów
3A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie
3B				+20%	

3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- w oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie⁸;
- odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji przyjęto na podstawie konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii uzyskanego 26 sierpnia 2015 r.;
- przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy – stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych tygodniach, kumulująca się do liczebności docelowej w 52 tyg.;
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się docetaksel (scenariusz istniejący);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania niwolumabu pacjenci będą leczeni niwolumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej;
- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w 1., 2. i 3. roku modelu efektywności kosztowej - takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz monitorowania choroby w stanie bez progresji, po progresji i opieki terminalnej;
- koszt zakupu preparatu Opdivo[®] oraz instrument dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w rozdz. 3.5 (liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach) oraz 3.6.1 (koszty).

3.7 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.¹⁰

Liczebność docelowej populacji chorych w 2015 r. oszacowano na [REDAKTOWANE]. Na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt terapii w grupie docetakselu z perspektywy NFZ wynosi 18 858 PLN.

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty nabycia i podania docetakselu i terapii III linii, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej oszacowano na **14,3 mln PLN**.

Niwolumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 22. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Preparat	Populacja	Koszty, PLN
docetaksel	[REDAKTOWANE]	14 574 933
niwolumab	0	0
SUMA	[REDAKTOWANE]	14 295 998

3.8 Wyniki – perspektywa NFZ

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG) w 3 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia, z

uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.8.1) oraz bez jego uwzględnienia (analiza uzupełniająca - patrz rozdz. 3.8.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.8.1.1 i 3.8.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.8.1.2 i 3.8.2.2).

3.8.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 14,4 mln PLN, 26,8 mln PLN i 31,0 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy, w tym koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

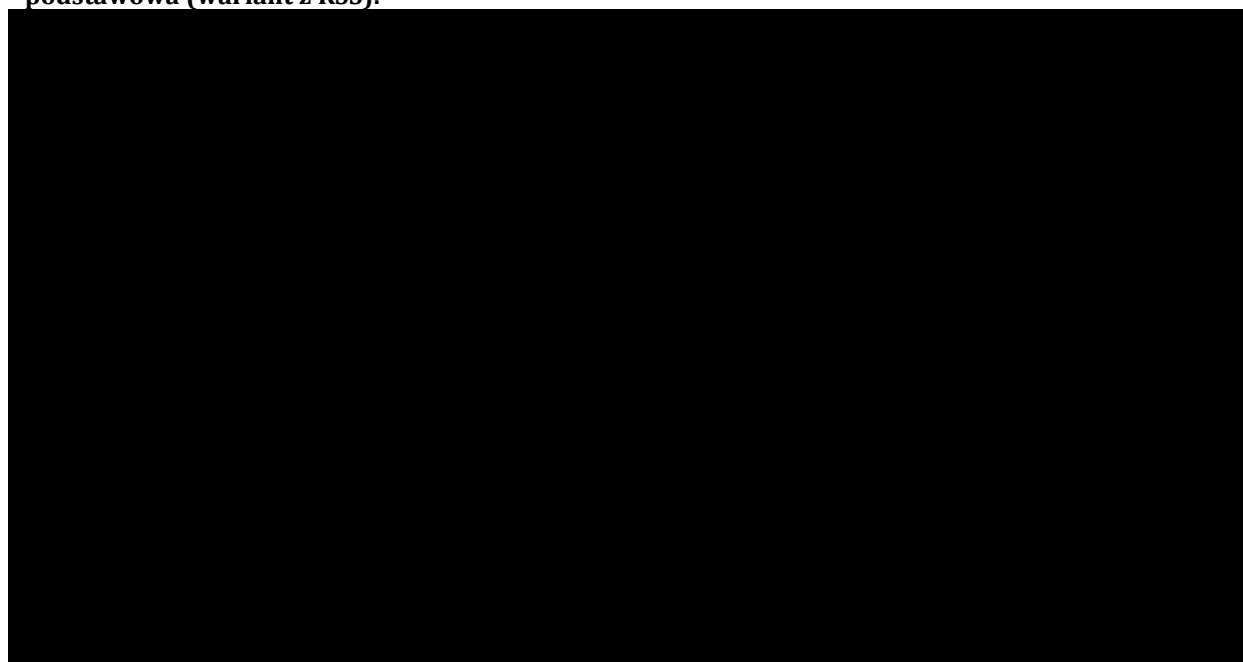
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	14 365 341	26 798 999	30 973 444
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe wydatki, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza podstawowa (wariant z RSS).



3.8.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

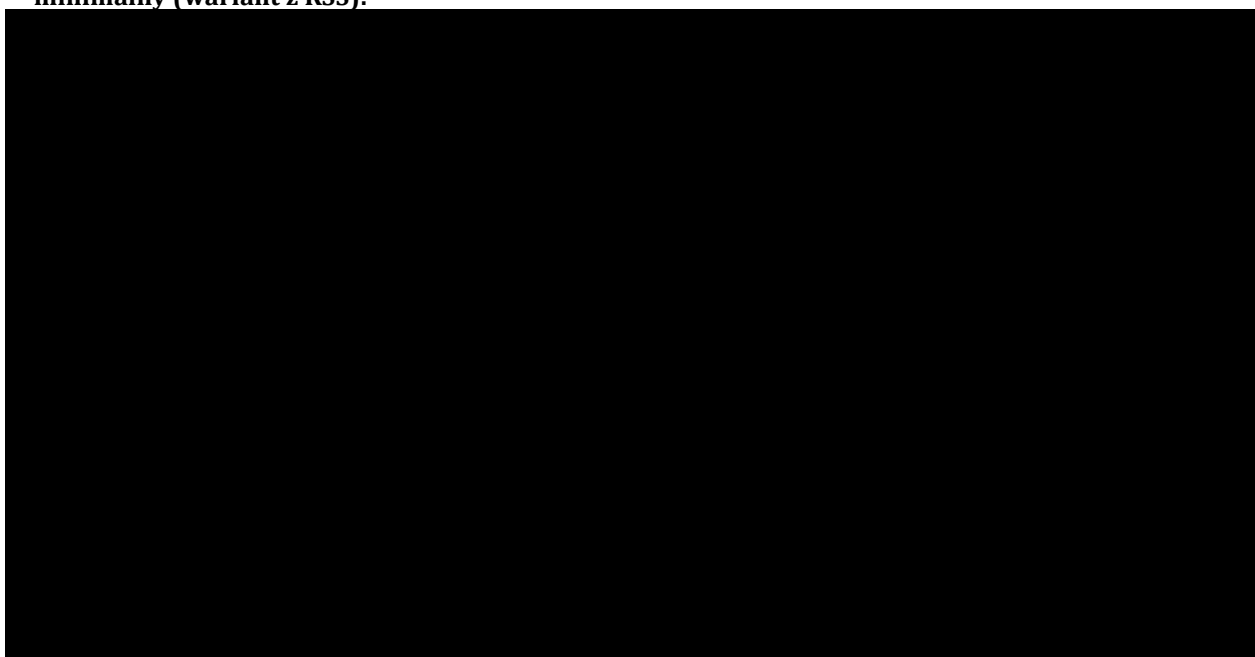
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	10 774 006	20 099 249	23 230 083
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).



Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	17 956 676	33 498 749	38 716 805
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

3.8.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a tym samym kosztów zakupu leku.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 1A, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

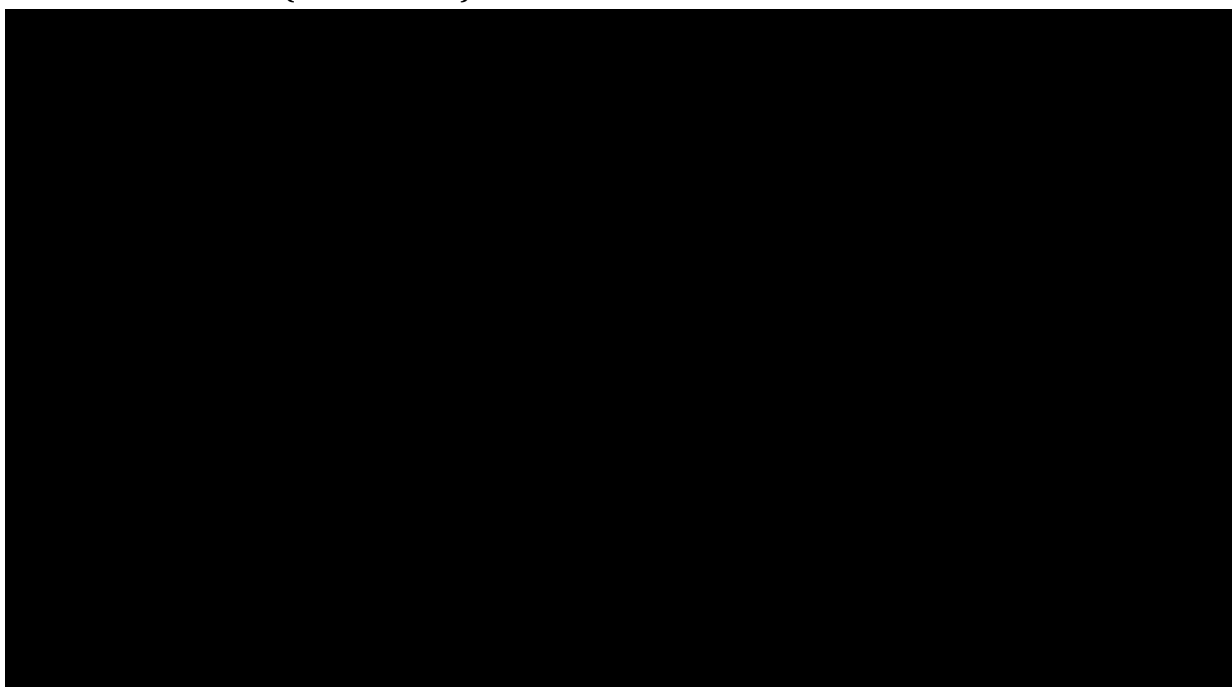
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych wartości powierzchni ciała pacjentów (wpływ na wielkość dawki docetakselu oraz leków III linii, a tym samym wpływ na koszty zakupu tych leków) oraz odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% miało niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
BC						

Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



3.8.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 14,4 mln PLN, 26,8 mln PLN i 31,0 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 88,7 mln PLN, 167,4 mln PLN i 206,7 mln PLN odpowiednio w

I, II i III roku analizy, w tym koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

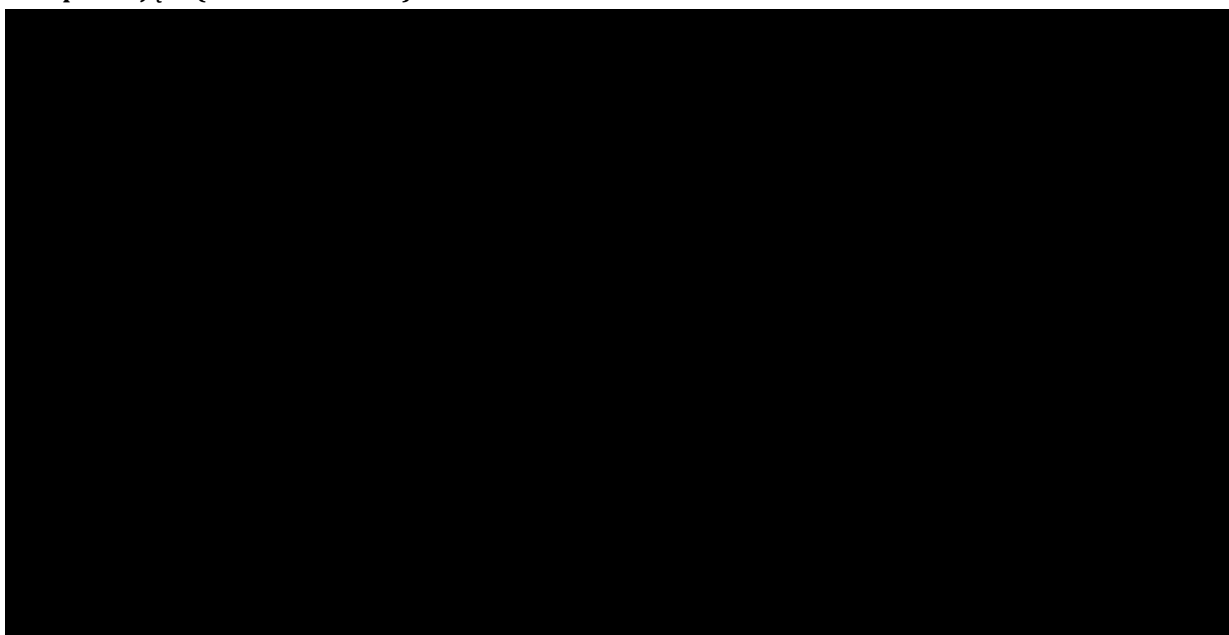
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	14 365 341	26 798 999	30 973 444
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe wydatki, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).



3.8.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 609 i 612 odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio 914 i 919.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 55,7 mln PLN, 105,5 mln PLN i 131,8 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 92,9 mln PLN, 175,8 mln PLN i 219,7 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

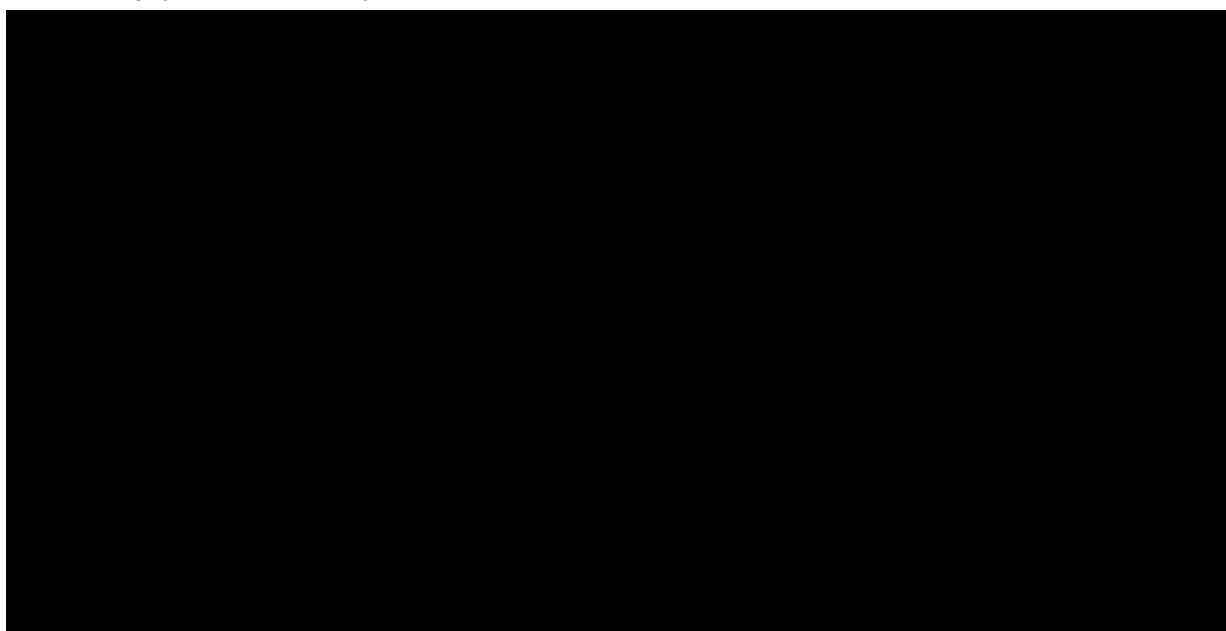
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	10 774 006	20 099 249	23 230 083
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

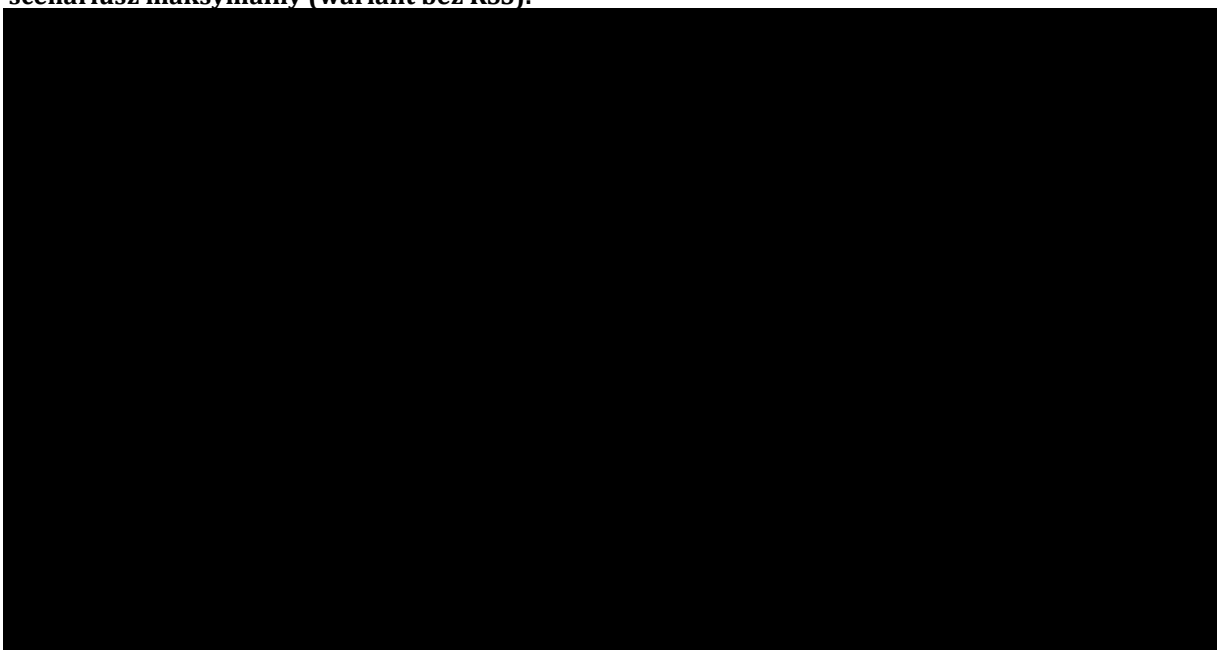
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	17 956 676	33 498 749	38 716 805
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN			
- niwolumab, PLN			
Dodatkowe wydatki, PLN			
- niwolumab, PLN			

Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



3.8.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a tym samym kosztów zakupu leku.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg – 62,5 mln PLN, 119,0 mln PLN i 149,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

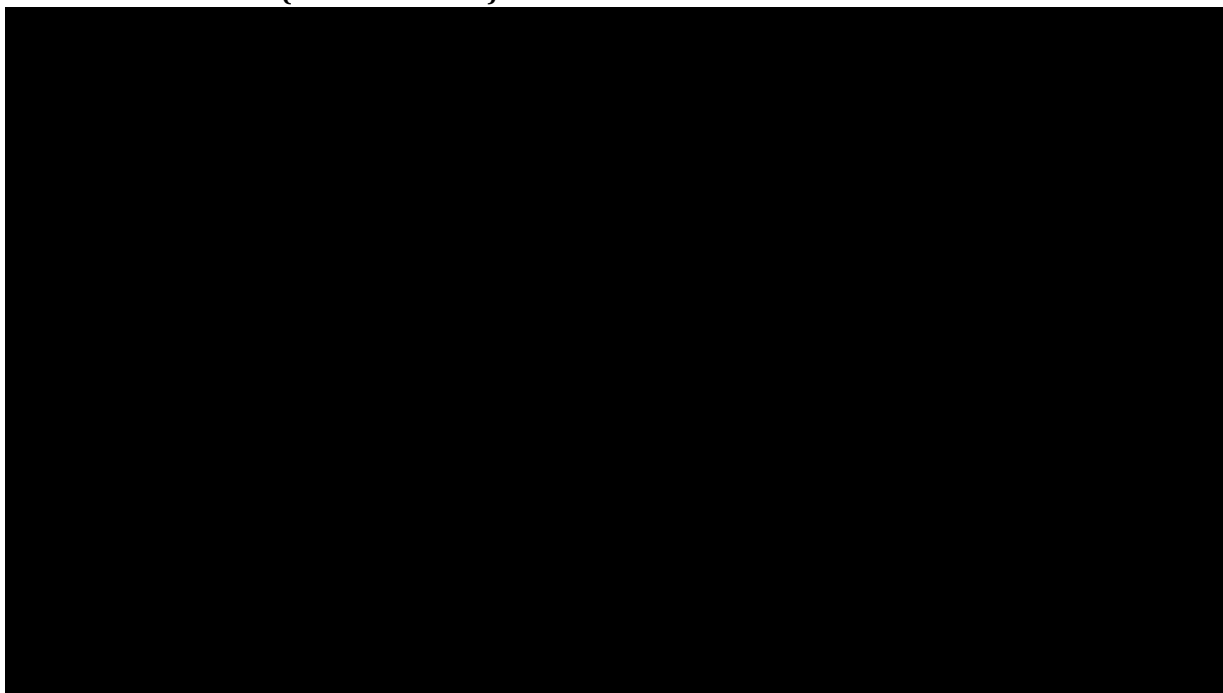
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – 80,2 mln PLN, 151,4 mln PLN i 189,0 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych wartości powierzchni ciała pacjentów (wpływ na wielkość dawki docetakselu oraz leków III linii, a tym samym wpływ na koszty zakupu tych leków) oraz odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% miało niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
1A	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1B	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1C	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1D	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1E	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1F	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1G	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%
1H	80,2	0%	151,4	0%	189,0	0%

Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).



3.9 Wyniki – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG) w 3 kolejnych latach z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.9.1) oraz bez jego uwzględnienia (analiza uzupełniająca - patrz rozdz. 3.9.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.9.1.1 i 3.9.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.9.1.2 i 3.9.2.2).

3.9.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 14,5 mln PLN, 27,1 mln PLN i 31,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy, w tym koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

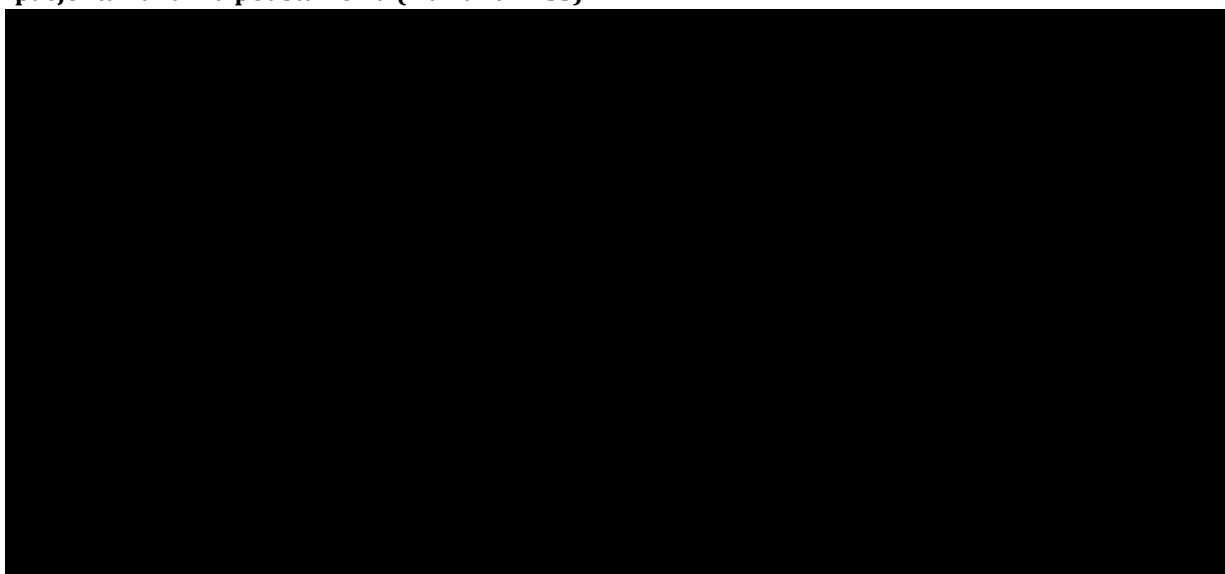
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	14 515 538	27 108 656	31 345 307
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe wydatki, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).



3.9.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

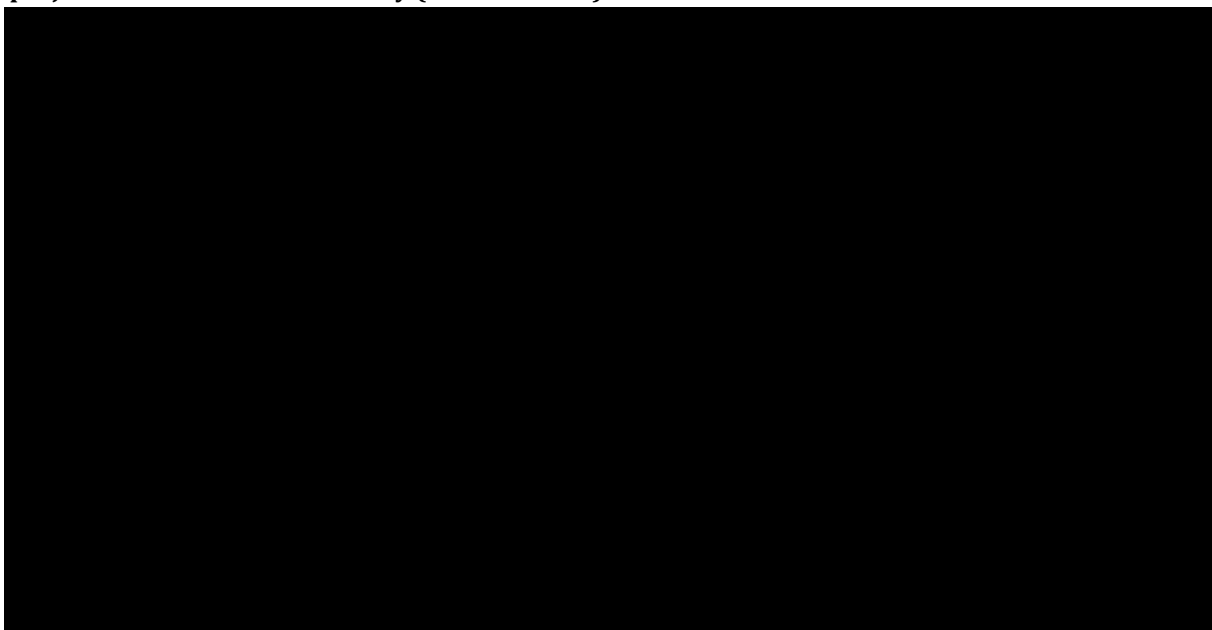
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	10 886 654	20 331 492	23 508 980
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- niwolumab, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dodatkowe wydatki, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- niwolumab, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

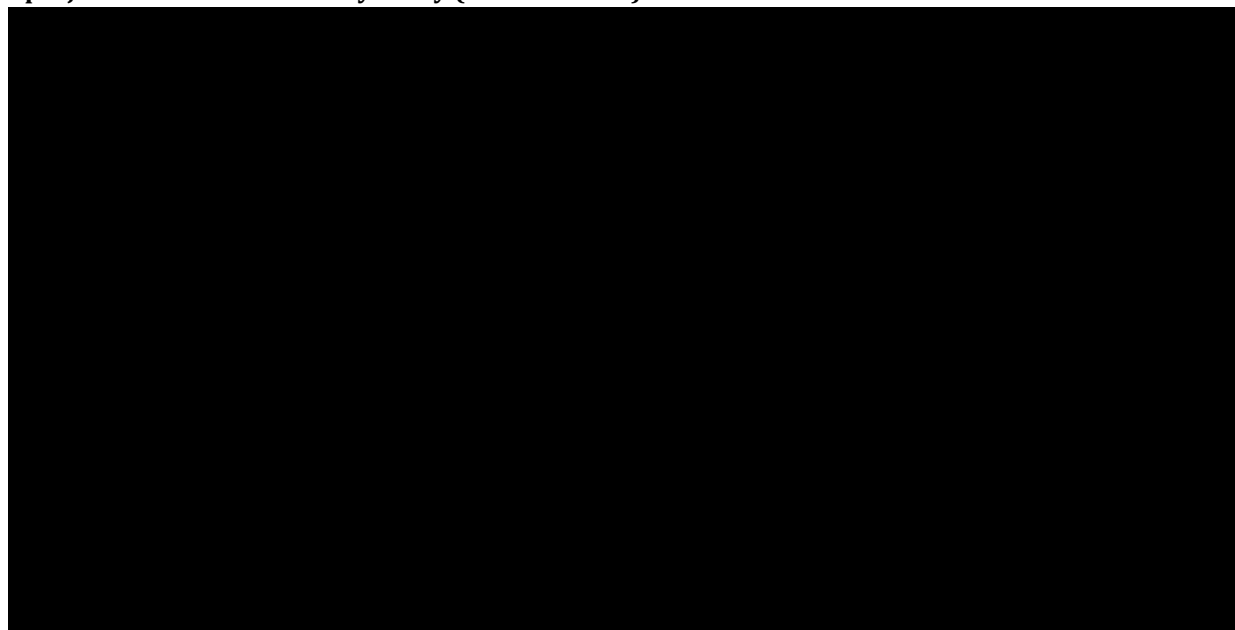
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).



Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	18 144 423	33 885 820	39 181 633
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN			
- niwolumab, PLN			
Dodatkowe wydatki, PLN			
- niwolumab, PLN			

Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).



3.9.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a tym samym kosztów zakupu leku.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

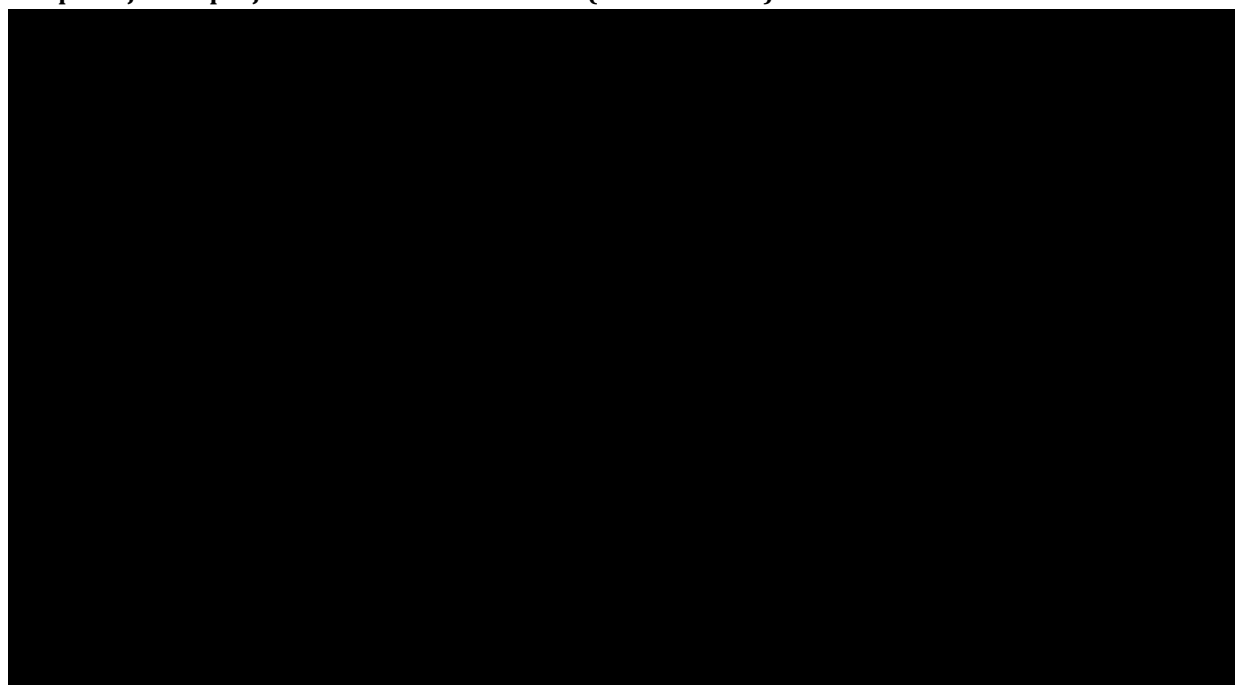
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych wartości powierzchni ciała pacjentów (wpływ na wielkość dawki docetakselu oraz leków III linii, a tym samym wpływ na koszty zakupu tych leków) oraz odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% miało niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
BC						

Ryc. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



3.9.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 14,5 mln PLN, 27,1 mln PLN i 31,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 88,8 mln PLN, 167,8 mln PLN i 207,2 mln PLN odpowiednio w

I, II i III roku analizy, w tym koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED].

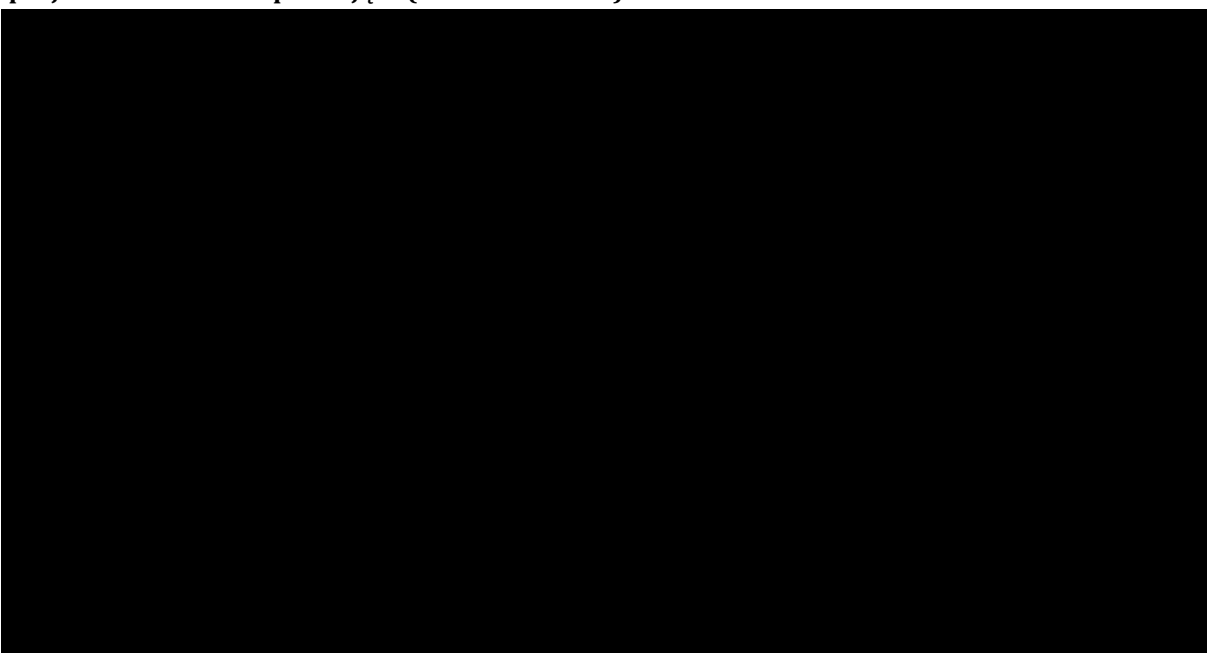
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	14 515 538	27 108 656	31 345 307
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe wydatki, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).



3.9.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [REDACTED].

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

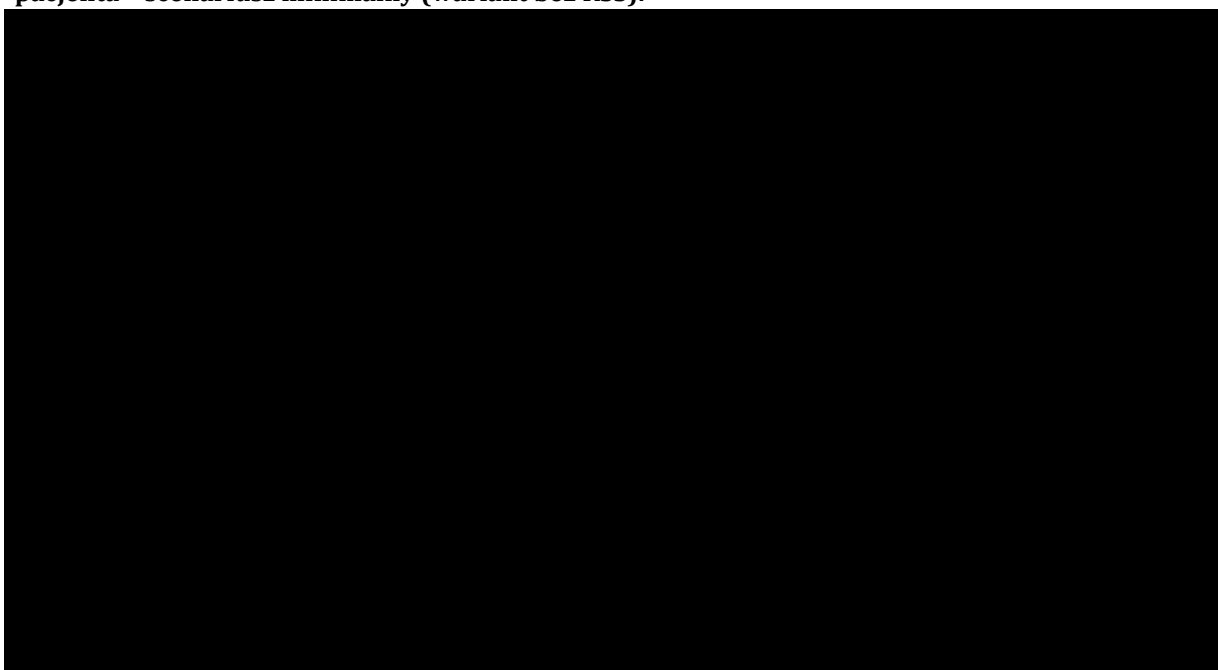
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	10 886 654	20 331 492	23 508 980
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe wydatki, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący, PLN	18 144 423	33 885 820	39 181 633
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

Ryc. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



3.9.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.4. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a tym samym kosztów zakupu leku.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg – ██████████
 ██████████ odpowiednio w I, II i III roku analizy.

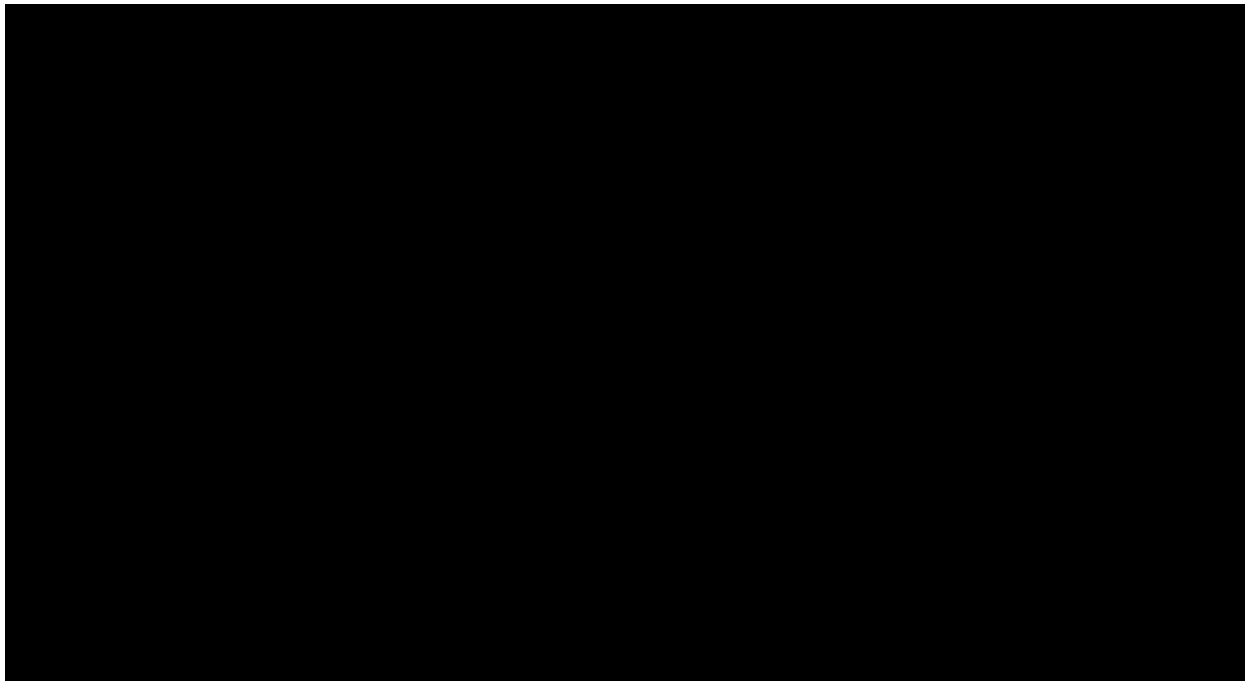
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych wartości powierzchni ciała pacjentów (wpływ na wielkość dawki docetakselu oraz leków III linii, a tym samym wpływ na koszty zakupu tych leków) oraz odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% miało niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 38. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 19. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).



4 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.⁵ Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG), związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG) nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem niwolumabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 mediana wieku wyniosła 63 lata.

Treść nowego programu lekowego jest zbliżona do treści innych programów dotyczących leczenia NDRP (B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)) - można zakładać, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych będzie pomijanie mały.

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG).

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia niwolumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.⁴

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 20161) opcji terapeutycznej oraz możliwości wyboru terapii, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanego, mniej skutecznego docetakselu.

Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej. Obecnie w Polsce w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP dostępny jest jedynie docetaksel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.⁴ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania niwolumabu, co jest zgodne z wynikami analizy klinicznej.⁷ Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji niwolumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).²³

7 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za leki stosowane podczas monitorowania choroby i leczenia oraz w leczeniu zdarzeń niepożądanych).

W oszacowaniu docelowej populacji chorych określono wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy.

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętny czas leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w 1., 2. i 3. roku modelu efektywności kosztów (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem docetakselu (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania niwolumabu (scenariusz nowy).

Mając na uwadze założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy w analizie przyjęto

3-letni horyzont czasowy, zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 mediana wieku wyniosła 63 lata.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

W analizie uwzględniono wariant z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) i bez niego. Przy czym wariant z RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Główną składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym stanowi koszt zakupu niwolumabu - w wariantcie z RSS i bez RSS stanowi odpowiednio [REDACTED] kosztów całkowitych związanych z finansowaniem terapii niwolumabem.

W analizie podstawowej (wariant z RSS) przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg - [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe

uzyskano w wariancie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miała zmiana powierzchni ciała pacjentów oraz odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Pomimo naturalnej niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów są spójne i wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP w ramach programu lekowego.

Ściśle określone warunki kwalifikacji pacjentów do programu lekowego ograniczą dostępność leku, jednak dostęp ten z pewnością będzie większy niż dotychczas. Zwiększony dostęp oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów.

Należy podkreślić, że celem zawężenia populacji względem zarejestrowanego wskazania (m.in. o stopień sprawności 0-1 wg ECOG) jest umożliwienie dostępu do terapii chorym, którzy odniosą najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia przy jednoczesnym uwzględnieniu istotnych ograniczeń budżetowych płatnika.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

W związku z powyższym, leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego.

Niwolumab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie płaskonabłonkowym w porównaniu do chorych na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy, którzy od dawna mają dostęp do nowoczesnej terapii.

W szerszym kontekście terapii immunomodulacyjnej, można przytoczyć opinię prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk z Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z którą: *„Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji*

kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia [...]. Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.”²⁴

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. czerniak, rak nerki). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 20161), m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Warto zauważyć, że zgodnie z algorytmem oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne², niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym otrzymał łącznie 9,5 pkt i został zakwalifikowany do najwyższej kategorii A, która oznacza „*Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany*”.*

* Należy zaznaczyć, że wykorzystanie parametrów względnych, tj. wartości ryzyka względnego (HR), zamiast wartości bezwzględnych dla PFS i OS, powoduje, że sumaryczna ocena niwolumabu wynosi aż 18 pkt i podobnie jak w przypadku miar bezwzględnych, lek powinien być zakwalifikowany do najwyższej kategorii (A).

8 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG) w perspektywie 3 kolejnych lat.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy podstawowej – wyniki z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka (RSS).

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.
 - Koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku finansowania ([REDACTED]).
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 25% w porównaniu do scenariusza podstawowego.
- Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 55 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na 70 kg – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Najmniejszy wpływ na oszacowania miała zmiana powierzchni ciała pacjentów oraz odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów – zmiana o maksymalnie 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego

jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016¹). Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych, u których wnioskowana terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej: obecnie w Polsce w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP dostępny jest jedynie docetaksel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP.

Dodatkowa ocena niwolumabu przeprowadzona w oparciu o algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne² wykazała, że niwolumab uzyskał możliwie najwyższą kategorię oceny – A, oznaczającą bardzo wysoką wartość dodaną leku. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego leki przeciwnowotworowe z kategorii A powinny być finansowane.

9 Aneks

9.1 Populacja w kolejnych tygodniach analizy

Tab. 39. Liczba chorych w poszczególnych tygodniach terapii w kolejnych latach analizy.

Tydzień	I rok	I rok w II roku	I rok w III roku	II rok	II rok w III roku	III rok
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■
61	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■
63	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■
73	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■
77	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■
79	■	■	■	■	■	■
80	■	■	■	■	■	■
81	■	■	■	■	■	■
82	■	■	■	■	■	■
83	■	■	■	■	■	■
84	■	■	■	■	■	■
85	■	■	■	■	■	■
86	■	■	■	■	■	■
87	■	■	■	■	■	■
88	■	■	■	■	■	■
89	■	■	■	■	■	■
90	■	■	■	■	■	■
91	■	■	■	■	■	■
92	■	■	■	■	■	■
93	■	■	■	■	■	■
94	■	■	■	■	■	■
95	■	■	■	■	■	■
96	■	■	■	■	■	■
97	■	■	■	■	■	■
98	■	■	■	■	■	■
99	■	■	■	■	■	■
100	■	■	■	■	■	■

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tydzień	I rok	I rok w II roku	I rok w III roku	II rok	II rok w III roku	III rok
1	█	█	█	█	█	█
2	█	█	█	█	█	█
3	█	█	█	█	█	█
4	█	█	█	█	█	█
5	█	█	█	█	█	█
6	█	█	█	█	█	█
7	█	█	█	█	█	█
8	█	█	█	█	█	█
9	█	█	█	█	█	█
10	█	█	█	█	█	█
11	█	█	█	█	█	█
12	█	█	█	█	█	█
13	█	█	█	█	█	█
14	█	█	█	█	█	█
15	█	█	█	█	█	█
16	█	█	█	█	█	█
17	█	█	█	█	█	█
18	█	█	█	█	█	█
19	█	█	█	█	█	█
20	█	█	█	█	█	█
21	█	█	█	█	█	█
22	█	█	█	█	█	█
23	█	█	█	█	█	█
24	█	█	█	█	█	█
25	█	█	█	█	█	█
26	█	█	█	█	█	█
27	█	█	█	█	█	█
28	█	█	█	█	█	█
29	█	█	█	█	█	█
30	█	█	█	█	█	█
31	█	█	█	█	█	█
32	█	█	█	█	█	█
33	█	█	█	█	█	█
34	█	█	█	█	█	█
35	█	█	█	█	█	█
36	█	█	█	█	█	█
37	█	█	█	█	█	█
38	█	█	█	█	█	█
39	█	█	█	█	█	█
40	█	█	█	█	█	█
41	█	█	█	█	█	█
42	█	█	█	█	█	█
43	█	█	█	█	█	█
44	█	█	█	█	█	█
45	█	█	█	█	█	█
46	█	█	█	█	█	█
47	█	█	█	█	█	█
48	█	█	█	█	█	█
49	█	█	█	█	█	█
50	█	█	█	█	█	█
51	█	█	█	█	█	█
52	█	█	█	█	█	█
53	█	█	█	█	█	█
54	█	█	█	█	█	█
55	█	█	█	█	█	█
56	█	█	█	█	█	█
57	█	█	█	█	█	█
58	█	█	█	█	█	█
59	█	█	█	█	█	█
60	█	█	█	█	█	█
61	█	█	█	█	█	█
62	█	█	█	█	█	█
63	█	█	█	█	█	█
64	█	█	█	█	█	█
65	█	█	█	█	█	█
66	█	█	█	█	█	█
67	█	█	█	█	█	█
68	█	█	█	█	█	█
69	█	█	█	█	█	█
70	█	█	█	█	█	█
71	█	█	█	█	█	█
72	█	█	█	█	█	█
73	█	█	█	█	█	█
74	█	█	█	█	█	█
75	█	█	█	█	█	█
76	█	█	█	█	█	█
77	█	█	█	█	█	█
78	█	█	█	█	█	█
79	█	█	█	█	█	█
80	█	█	█	█	█	█
81	█	█	█	█	█	█
82	█	█	█	█	█	█
83	█	█	█	█	█	█
84	█	█	█	█	█	█
85	█	█	█	█	█	█
86	█	█	█	█	█	█
87	█	█	█	█	█	█
88	█	█	█	█	█	█
89	█	█	█	█	█	█
90	█	█	█	█	█	█
91	█	█	█	█	█	█
92	█	█	█	█	█	█
93	█	█	█	█	█	█
94	█	█	█	█	█	█
95	█	█	█	█	█	█
96	█	█	█	█	█	█
97	█	█	█	█	█	█
98	█	█	█	█	█	█
99	█	█	█	█	█	█
100	█	█	█	█	█	█

Tydzień	I rok	I rok w II roku	I rok w III roku	II rok	II rok w III roku	III rok
1	█	█	█	█	█	█
2	█	█	█	█	█	█
3	█	█	█	█	█	█
4	█	█	█	█	█	█
5	█	█	█	█	█	█
6	█	█	█	█	█	█
7	█	█	█	█	█	█
8	█	█	█	█	█	█
9	█	█	█	█	█	█
10	█	█	█	█	█	█
11	█	█	█	█	█	█
12	█	█	█	█	█	█
13	█	█	█	█	█	█
14	█	█	█	█	█	█
15	█	█	█	█	█	█
16	█	█	█	█	█	█
17	█	█	█	█	█	█
18	█	█	█	█	█	█
19	█	█	█	█	█	█
20	█	█	█	█	█	█
21	█	█	█	█	█	█
22	█	█	█	█	█	█
23	█	█	█	█	█	█
24	█	█	█	█	█	█
25	█	█	█	█	█	█
26	█	█	█	█	█	█
27	█	█	█	█	█	█
28	█	█	█	█	█	█
29	█	█	█	█	█	█
30	█	█	█	█	█	█
31	█	█	█	█	█	█
32	█	█	█	█	█	█
33	█	█	█	█	█	█
34	█	█	█	█	█	█
35	█	█	█	█	█	█
36	█	█	█	█	█	█
37	█	█	█	█	█	█
38	█	█	█	█	█	█
39	█	█	█	█	█	█
40	█	█	█	█	█	█
41	█	█	█	█	█	█
42	█	█	█	█	█	█
43	█	█	█	█	█	█
44	█	█	█	█	█	█
45	█	█	█	█	█	█
46	█	█	█	█	█	█
47	█	█	█	█	█	█
48	█	█	█	█	█	█
49	█	█	█	█	█	█
50	█	█	█	█	█	█
51	█	█	█	█	█	█
52	█	█	█	█	█	█
53	█	█	█	█	█	█
54	█	█	█	█	█	█
55	█	█	█	█	█	█
56	█	█	█	█	█	█
57	█	█	█	█	█	█
58	█	█	█	█	█	█
59	█	█	█	█	█	█
60	█	█	█	█	█	█
61	█	█	█	█	█	█
62	█	█	█	█	█	█
63	█	█	█	█	█	█
64	█	█	█	█	█	█
65	█	█	█	█	█	█
66	█	█	█	█	█	█
67	█	█	█	█	█	█
68	█	█	█	█	█	█
69	█	█	█	█	█	█
70	█	█	█	█	█	█
71	█	█	█	█	█	█
72	█	█	█	█	█	█
73	█	█	█	█	█	█
74	█	█	█	█	█	█
75	█	█	█	█	█	█
76	█	█	█	█	█	█
77	█	█	█	█	█	█
78	█	█	█	█	█	█
79	█	█	█	█	█	█
80	█	█	█	█	█	█
81	█	█	█	█	█	█
82	█	█	█	█	█	█
83	█	█	█	█	█	█
84	█	█	█	█	█	█
85	█	█	█	█	█	█
86	█	█	█	█	█	█
87	█	█	█	█	█	█
88	█	█	█	█	█	█
89	█	█	█	█	█	█
90	█	█	█	█	█	█
91	█	█	█	█	█	█
92	█	█	█	█	█	█
93	█	█	█	█	█	█
94	█	█	█	█	█	█
95	█	█	█	█	█	█
96	█	█	█	█	█	█
97	█	█	█	█	█	█
98	█	█	█	█	█	█
99	█	█	█	█	█	█
100	█	█	█	█	█	█

9.2 Koszty w kolejnych tygodniach analizy

9.3 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG).

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG). Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG). Dostępne są inne technologie alternatywne (m.in. docetaksel).

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016¹) opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?




Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁰

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.7	tak; brak refundacji wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	3.8, 3.9	tak - sc. istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	3.8, 3.9	tak - sc. nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.8, 3.9	tak - różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 26?	3.8.1.1, 3.8.2.1, 3.9.1.1, 3.9.2.1	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3.2, 3.5, 3.6.1	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej	2, 3.6.5	tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2, 3.5, 3.8, 3.9	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.8.1, 3.9.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.8.2, 3.9.2	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	13
	
	
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.....	17
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.....	17
Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.....	18
Tab. 8. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.....	19
Tab. 9. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym.....	20
Tab. 10. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.....	21
Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.....	21
	
Tab. 14. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	23
Tab. 15. Liczba chorych z płaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii.....	26
Tab. 16. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	26
Tab. 17. Populacja – podsumowanie oszacowań.....	27
Tab. 18. Liczba chorych leczonych docetakselem w scenariuszu istniejącym lub niwolumabem w scenariuszu nowym.....	30
Tab. 19. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	31
Tab. 20. Koszty kolejnych lat terapii w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.....	33
Tab. 21. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	35
Tab. 22. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....	37
Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).....	38

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).	40
Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).	40
Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).	42
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).	43
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	44
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	45
Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).	46
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).	47
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).	48
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).	49
Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).	51
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).	52
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	53
Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	54
Tab. 38. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).	55
Tab. 39. Liczba chorych w poszczególnych tygodniach terapii w kolejnych latach analizy.	65
Tab. 40. Koszty w kolejnych tygodniach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.	70

Spis rycin

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.....	18
Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.....	22
Ryc. 3. Liczba chorych leczonych docetaksemem w scenariuszu istniejącym lub niwolumabem w scenariuszu nowym.....	30
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza podstawowa (wariant z RSS).....	39
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	40
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	41
Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	42
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).....	43
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	44
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	45
Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	46
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).....	48
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	49
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	50
Ryc. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	51
Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).....	52
Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	53
Ryc. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	54
Ryc. 19. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	55

Piśmiennictwo

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 04.11.2015 r.].

² Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych - propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Onkol. Prak. Klin. 2015;11(1):9-15.

³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc> [dostęp 06.11.2015 r.].

⁴ Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.

⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 05.11.2015 r.].

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

[Redacted text block]

⁸ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 05.11.2015 r.].

[Redacted text block]

¹⁰ 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.

¹¹ GRETL wersja 1.10.1. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 05.11.2015 r.].

¹² Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiopatogeneza-i-rokowanie.html> [dostęp 04.11.2015 r.].

¹³ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf [dostęp 05.11.2015 r.].

¹⁴ Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2011; 61 (4): 344-348.

¹⁵ Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf; [dostęp 04.11.2015 r.].

¹⁶ Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Int J Health Policy Manag* 2012;2:41-47.

¹⁷ Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. *Medycyna Praktyczna* 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp 04.11.2015 r.].

¹⁸ Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.*

¹⁹ American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 04.11.2015 r.].

²⁰ Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 04.11.2015 r.].

²¹ Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J.Oncol.* 2011;61(6):554-562.

²² Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31.

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 04.11.2015 r.].

²⁴ Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2015; 11 (2): 76-86.