

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

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**



Warszawa  
wrzesień 2016



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**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]

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

[REDACTED]

**Cytowanie:** [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, wrzesień 2016.

## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Analiza wpływu na budżet</b> .....	<b>16</b>
3.1 Źródła danych.....	16
3.2 Populacja.....	17
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	17
3.2.1.1 Rak płuca.....	18
3.2.1.2 Czerniak.....	21
3.2.1.3 Rak nerkowokomórkowy.....	25
3.2.1.4 Podsumowanie.....	28
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	28
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	30
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.....	31
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	31
3.3 Perspektywa.....	32
3.4 Horyzont czasowy analizy.....	33
3.5 Scenariusze.....	33
3.6 Parametry.....	36
3.6.1 Dane kosztowe.....	36
3.6.2 Dyskontowanie.....	39
3.6.3 Współczynnik <i>compliance</i> .....	39
3.6.4 Analiza wrażliwości.....	39
3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów.....	42
3.7 Walidacja modelu.....	43

3.8	Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	43
3.9	Wyniki – perspektywa NFZ.....	44
3.9.1	Analiza podstawowa (wariant z RSS) .....	44
3.9.1.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	45
3.9.1.2	Analiza wrażliwości.....	47
3.9.2	Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS) .....	49
3.9.2.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	50
3.9.2.2	Analiza wrażliwości.....	52
3.10	Wyniki – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.....	54
3.10.1	Analiza podstawowa (wariant z RSS) .....	54
3.10.1.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	55
3.10.1.2	Analiza wrażliwości.....	57
3.10.2	Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS) .....	59
3.10.2.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego.....	60
3.10.2.2	Analiza wrażliwości.....	62
<b>4</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna .....</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>74</b>
9.1	Treść ankiety – część dotycząca liczebności populacji.....	74
9.1.1	Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	75
9.2	Populacja w kolejnych tygodniach analizy.....	77
9.3	Koszty w kolejnych tygodniach analizy.....	82
9.4	Aspekty etyczne.....	91
9.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	93
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>95</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>98</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>99</b>

## 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
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
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> )

## 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 innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, m.in. [REDACTED]

### 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 wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca, które następnie zostały zweryfikowane przez panel kolejnych 6 ekspertów (31 sierpnia 2016, Gdańsk). W analizie nie wykorzystano danych z NFZ, które obejmują wszystkich chorych z rakiem płuca w Polsce. Dane te kumulują liczebność chorych we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, a ze względu na specyfikę raka płuca oraz zaawansowaną postać nowotworu liczba chorych nie będzie kumulować się w takim stopniu jak wskazuje ogólna statystyka zapadalności dla raka płuca: mediana całkowitego przeżycia w 2-giej linii leczenia dla chorych leczonych docetakselem waha się od 6 m-cy do 9,4 m-ca (odpowiednio w raku w płaskonabłonkowym<sup>1</sup> i niepłaskonabłonkowym<sup>2</sup>).

W analizie przyjęto stosowanie niwolumabu przez chorych, zakładając, że całe przejście rynku nastąpi z rynku docetakselu. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane rzadko i będą w ograniczonym stopniu przejmowane przez niwolumab. Mają na uwadze, że docetaksel stanowi najtańszy komparator, uwzględnienie stosowania niwolumabu u chorych leczonych znacznie droższymi technologiami niż docetaksel, poprawiłoby wyniki analizy

i zmniejszyłyby przyszłe obciążenia budżetowe. Stąd przyjęte w analizie założenie jest konserwatywne i bardzo bezpieczne z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.

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 057 (średnio 59 tyg. vs 24 tyg.). 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 niwolumabu obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

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]. Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie [REDACTED].

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDACTED]

Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

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. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.



- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na 9,8 mln PLN, 20,8 mln PLN i 24,9 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] [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 (76% kosztów całkowitych w III roku).
- 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, przy czym przyjęte w analizie założenia przejmowania rynku mają charakter konserwatywny i bezpieczny z punktu widzenia płatnika publicznego.

Przy braku innych wiarygodnych źródeł danych epidemiologicznych, dwu etapowy proces oszacowania populacji docelowej w który zaangażowanych było 11 ekspertów z ośrodków z całej Polski (badanie opinii 5 ekspertów, a następnie konsensus panelu 6 ekspertów) daje podstawy do oszacowania realistycznej liczby chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia niwolumabem.

Przewidywane 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 2016, NCI 2016). Tym samym utworzenie nowego 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 mają ograniczony dostęp do skutecznego leczenia.

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetakselem i gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii oraz pemetrekselem w ramach programu lekowego B.6.

W związku z powyższym, leczenie pacjentów z populacji docelowej stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach w Polsce. 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 niepłaskonabłonkowym będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy.

## **Słowa kluczowe**

niwolumab, niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

## 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 innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy raki płuca) po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia).

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 niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy* po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
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

\*niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).<sup>3</sup> Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP.<sup>3</sup>

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

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

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.<sup>5</sup>

**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.”<sup>5</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (docetaksel, patrz. Analiza kliniczna<sup>6</sup>), 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 [REDACTED]

**[REDACTED]** Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie **[REDACTED]**<sup>3</sup>

**Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).<sup>3</sup>**

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	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	0,00
1 fiol.a 10 ml	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	0,00

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**[REDACTED]**

**Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant bez RSS.**

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	█	█	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	█	█	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	█	█	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	█	█	koszt dla NFZ

**Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.**

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
█	█	█	█
█	█	█	
█	█	█	█

## 3 Analiza wpływu na budżet

### 3.1 Źródła danych

Opublikowane w AWA z 1 lipca 2016 r. dane NFZ na temat liczby chorych z rozpoznaniem C34 dotyczą wszystkich pacjentów z rakiem oskrzela lub płuca (wg prognozy AOTMiT na lata 2016-2018 ok. 80 tys. chorych), w tym również chorych nieleczonych oraz po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych, a więc otrzymujących opiekę paliatywną.<sup>7</sup>

Obliczenia własne Agencji zostały opracowane na podstawie danych z NFZ i zgodnie ze wskazanymi przez Analityków Agencji ograniczeniami mają charakter "poglądowy".

Ze względu na specyfikę raka płaskonabłonkowego oraz zaawansowaną postać nowotworu liczba chorych nie będzie kumulować się w takim stopniu jak wskazuje ogólna statystyka zapadalności dla raka płuca:

- mediana całkowitego przeżycia (mOS) w 2-giej linii leczenia dla chorych leczonych docetaksemem w płaskonabłonkowym raku płuca wynosi: 6 m-cy<sup>1</sup> zaś w raku niepłaskonabłonkowym 9,4 m-cy<sup>12</sup>;
- 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca w stadium IV – wynosi 1-2%<sup>8,9</sup>.

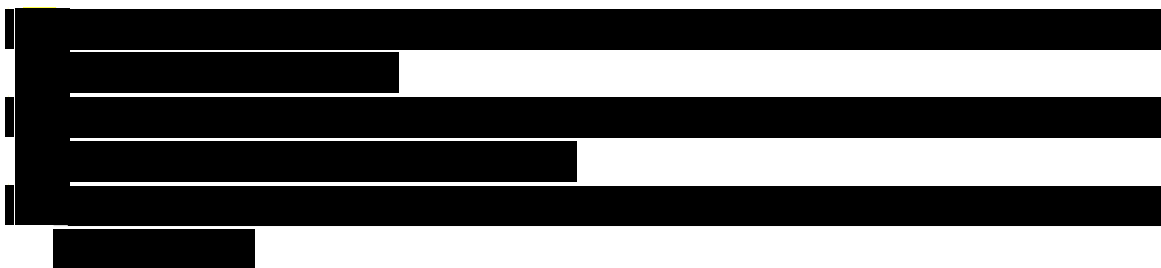
Tym samym dane NFZ nie mogą stanowić bezpośredniego punktu odniesienia do oszacowania populacji docelowej.

Z powodu wskazanych wyżej ograniczeń danych NFZ oraz braku danych o rozkładzie chorych leczonych za pomocą poszczególnych terapii, w niniejszej analizie do oszacowaniach liczebności populacji wykorzystano najnowsze 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.<sup>10</sup>

Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji, zużycie zasobów i koszty przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca w Polsce (patrz Analiza ekonomiczna<sup>11</sup>). Liczebności chorych wstępnie oszacowane na I etapie prac, konsultowano w ramach panelu ekspertów w grupie kolejnych 6 ekspertów (sierpień 2016, Gdańsk<sup>12</sup>). Osiągnięto pełen konsensus przy składzie panelu:







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 oraz skutkuje wynikami analizy wpływu na budżet które w realistyczny sposób przedstawiają konsekwencje finansowane pozytywnej decyzji refundacyjnej.

## 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,<sup>13</sup> 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 miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii;
- dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym);
- dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu.<sup>4</sup>

### 3.2.1.1 Rak płuca

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z 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 1999-2013 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.<sup>10</sup> 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 2016b<sup>14</sup>, 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 1999-2013<sup>10</sup> przedstawiono poniżej.

**Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	19411,9	262,215	74,03	1,86e-018	***
index	115,764	28,8398	4,014	0,0015	***

Średn.aryt.zm.zależnej	20338,00	Odch.stand.zm.zależnej	695,9006
Suma kwadratów reszt	3027504	Błąd standardowy reszt	482,5816
Wsp. determ. R-kwadrat	0,553458	Skorygowany R-kwadrat	0,519109
F(1, 13)	16,11261	Wartość p dla testu F	0,001473
Logarytm wiarygodności	-112,8981	Kryt. inform. Akaike'a	229,7961
Kryt. bayes. Schwarza	231,2122	Kryt. Hannana-Quinna	229,7811
Autokorel.reszt - rho1	0,334896	Stat. Durbina-Watsona	1,291816

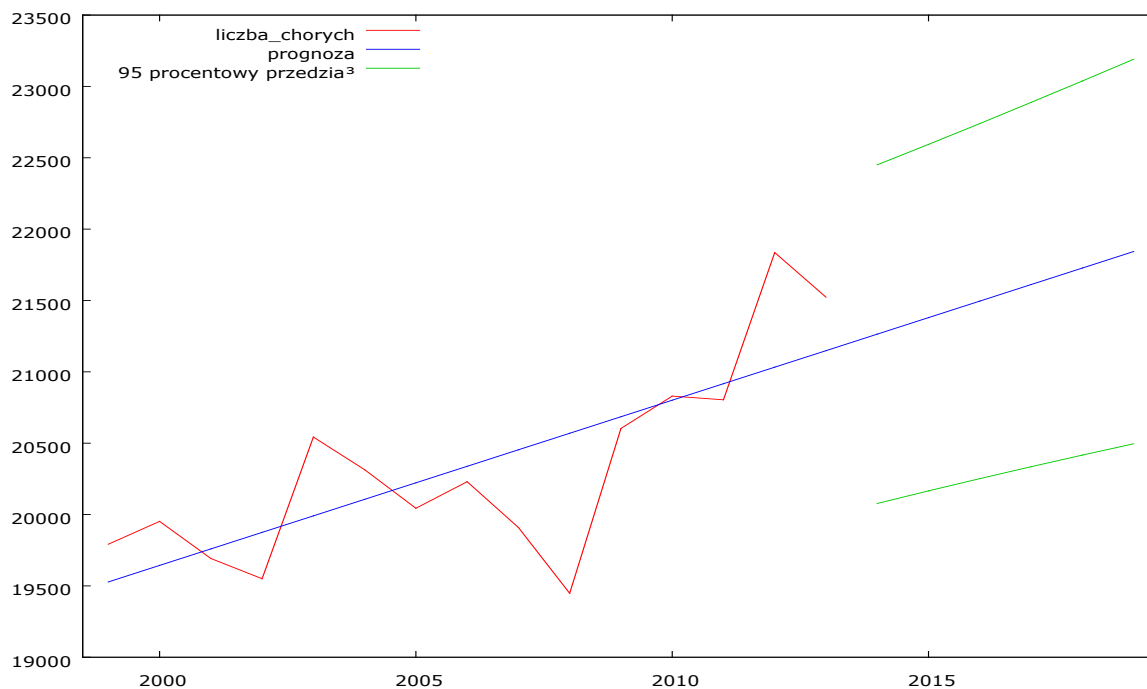
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I, II, i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 611, 21 727 i 21 843 - patrz poniżej.

**Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	19 792	19 528		
2000	19 952	19 643		
2001	19 692	19 759		
2002	19 550	19 875		
2003	20 543	19 991		
2004	20 314	20 106		
2005	20 044	20 222		
2006	20 230	20 338		
2007	19 909	20 454		
2008	19 448	20 570		
2009	20 603	20 685		
2010	20 830	20 801		
2011	20 804	20 917		
2012	21 836	21 033		
2013	21 523	21 148		
2014		21 264	549	20 078 – 22 451
2015		21 380	562	20 166 – 22 594
2016		21 496	576	20 252 – 22 740
2017		21 611	591	20 335 – 22 888
2018		21 727	607	20 416 – 23 038
2019		21 843	624	20 496 – 23 190

\* Dla 95% przedziału ufności,  $t(13, 0,025) = 2,160$ .

**Ryc. 1. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.**



Poniżej przedstawiono odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji uzyskane w ramach konsensusu panelu ekspertów klinicznych.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP przyjęto za analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”<sup>7</sup> oraz zgodnie ze stanowiskiem ekspertów<sup>12</sup>.

**Tab. 7. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.**

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	21 611	21 727	21 843
% pacjentów z NDRP		85%*	
% chorych z rakiem zaawansowanym		63%**	
% chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii		61%**	
% chorych kwalifikujących się do II linii terapii		44%**	
<b>Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii</b>	<b>3 106</b>	<b>3 123</b>	<b>3 139</b>

\* wartości za analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”<sup>7</sup>; \*\* konsensusu ekspertów<sup>12</sup>.

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi ok. 3 100 chorych w I, II i III roku analizy.

### 3.2.1.2 Czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2013 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.<sup>10</sup> 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 2016b<sup>14</sup>, 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 1999-2013<sup>10</sup> przedstawiono poniżej.

**Tab. 8. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1433,34	63,6779	22,51	8,51e-012	***
index	99,4821	7,00364	14,20	2,70e-09	***

Średn.aryt.zm.zależnej	2229,200		Odch.stand.zm.zależnej	459,0067
Suma kwadratów reszt	178545,3		Błąd standardowy reszt	117,1932
Wsp. determ. R-kwadrat	0,939468		Skorygowany R-kwadrat	0,934812
F(1, 13)	201,7638		Wartość p dla testu F	2,70e-09
Logarytm wiarygodności	-91,66818		Kryt. inform. Akaike'a	187,3364
Kryt. bayes. Schwarz	188,7525		Kryt. Hannana-Quinna	187,3213
Autokorel.reszt - rho1	0,177809		Stat. Durbina-Watsona	1,580454

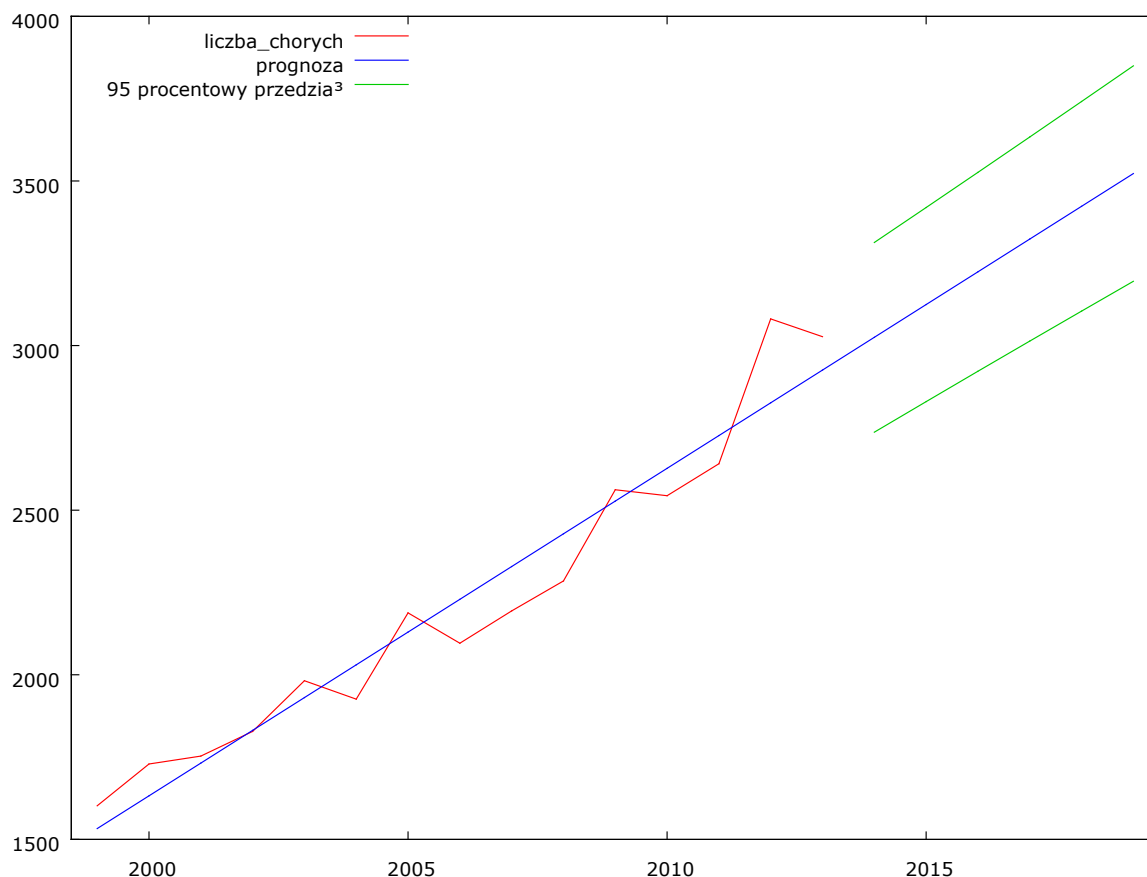
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, II i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 324, 3 423 i 3 522 - patrz poniżej.

**Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	1 602	1 533		
2000	1 729	1 632		
2001	1 753	1 732		
2002	1 828	1 831		
2003	1 982	1 931		
2004	1 926	2 030		
2005	2 188	2 130		
2006	2 096	2 229		
2007	2 194	2 329		
2008	2 285	2 428		
2009	2 562	2 528		
2010	2 544	2 627		
2011	2 641	2 727		
2012	3 081	2 826		
2013	3 027	2 926		
2014		3 025	133	2 737 – 3 313
2015		3 125	136	2 830 – 3 419
2016		3 224	140	2 922 – 3 526
2017		3 324	143	3 014 – 3 633
2018		3 423	147	3 105 – 3 741
2019		3 522	151	3 195 – 3 850

\* Dla 95% przedziału ufności,  $t(13, 0,025) = 2,160$ .

**Ryc. 2. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.**



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków.<sup>15</sup> Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2017-2019 oraz podanych powyżej odsetków oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice – patrz tabela poniżej.

**Tab. 10. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.**

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2017	3 324	329	3 653
2018	3 423	339	3 762
2019	3 522	348	3 870

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC<sup>16</sup> 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;<sup>17</sup>
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>16,18</sup>
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>16,18</sup>
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15% podanego przez eksperta klinicznego).

**Tab. 11. 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
2017	3 324	3 085	370	154	289	814
2018	3 423	3 177	381	159	298	838
2019	3 522	3 268	392	163	306	862

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnice przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych;<sup>17</sup>
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 50%, z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>18,19</sup>
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 20%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>19</sup>
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u 12,5% pacjentów (średnia arytmetyczna z zakresu 10-15% podanego przez eksperta klinicznego).

**Tab. 12. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice.**

Rok	Czerniak pozaskórny	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
2017	329	305	92	61	11	164
2018	339	315	94	63	12	169
2019	348	323	97	65	12	174

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym) obejmującą wszystkich pacjentów, u których



wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na 978, 1 007 i 1 036 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

**Tab. 13. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.**

Rok	Czerniak skóry	Czerniak pozaskórny	Łącznie
2017	814	164	978
2018	838	169	1 007
2019	862	174	1 036

### 3.2.1.3 Rak nerkowokomórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2013 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.<sup>10</sup> 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 2016b<sup>14</sup>, 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 raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2013<sup>10</sup> przedstawiono poniżej.

**Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p
const	3141,93	110,625	28,40	4,38e-013 ***
index	110,375	12,1671	9,072	5,50e-07 ***

Średn.aryt.zm.zależnej	4024,933	Odch.stand.zm.zależnej	531,1714
Suma kwadratów reszt	538863,6	Błąd standardowy reszt	203,5953
Wsp. determ. R-kwadrat	0,863579	Skorygowany R-kwadrat	0,853085
F(1, 13)	82,29321	Wartość p dla testu F	5,50e-07
Logarytm wiarygodności	-99,95283	Kryt. inform. Akaike'a	203,9057
Kryt. bayes. Schwarz	205,3218	Kryt. Hannana-Quinna	203,8906
Autokorel.reszt - rho1	0,626528	Stat. Durbina-Watsona	0,704597

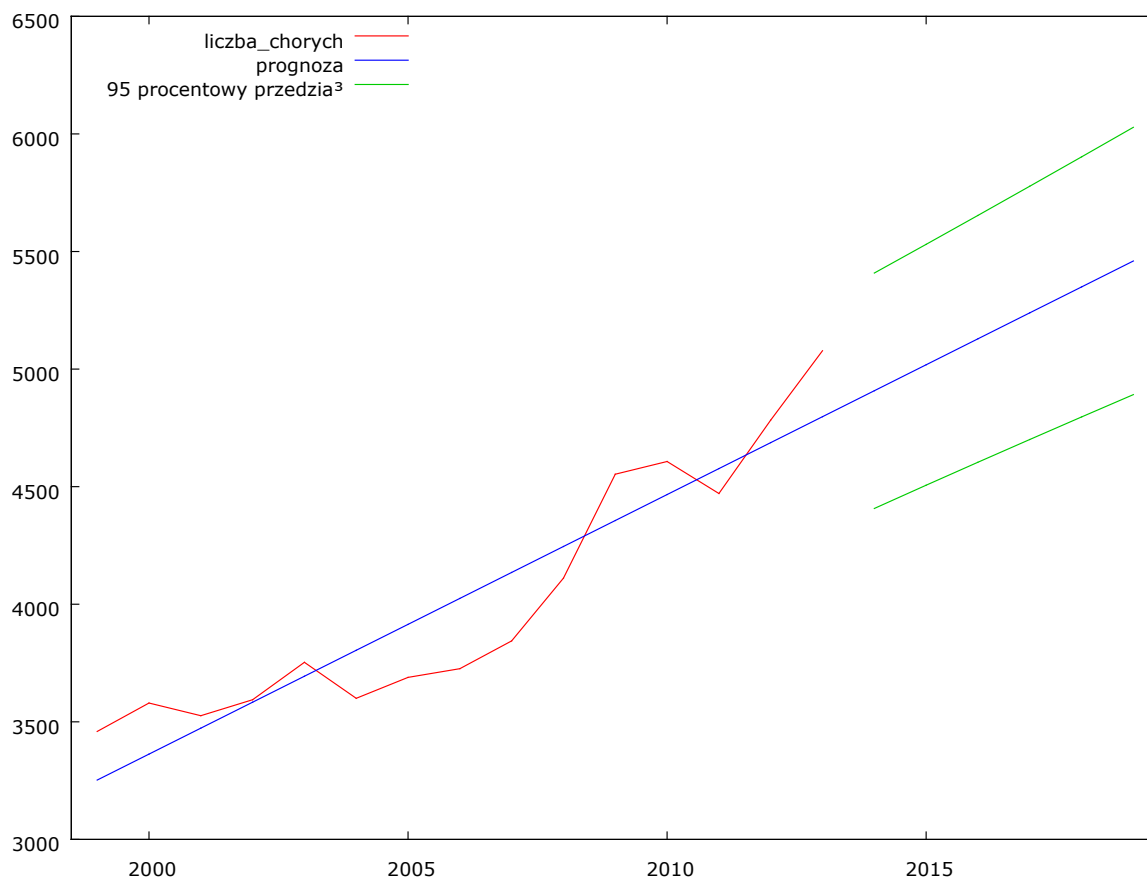
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I, II i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 239, 5 349 i 5 460 - patrz poniżej.

**Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	3 459	3 252		
2000	3 580	3 363		
2001	3 526	3 473		
2002	3 594	3 583		
2003	3 753	3 694		
2004	3 600	3 804		
2005	3 689	3 915		
2006	3 726	4 025		
2007	3 844	4 135		
2008	4 111	4 246		
2009	4 553	4 356		
2010	4 607	4 466		
2011	4 471	4 577		
2012	4 783	4 687		
2013	5 078	4 798		
2014		4 908	232	4 407 - 5 409
2015		5 018	237	4 506 - 5 530
2016		5 129	243	4 604 - 5 654
2017		5 239	249	4 701 - 5 778
2018		5 349	256	4 796 - 5 902
2019		5 460	263	4 891 - 6 028

\* Dla 95% przedziału ufności,  $t(13, 0,025) = 2,160$ .

**Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.**



Zgodnie z danymi KRN ok. 55% chorych z rakiem nerki ma postać zaawansowaną w momencie diagnozy.<sup>20</sup> Założono, że 50% chorych rozpoczyna terapię I linii, po której może nastąpić leczenie niwolumabem.

**Tab. 16. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.**

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczba dorosłych chorych z rakiem nerki (C64) - KRN	5 239	5 349	5 460
% chorych z rakiem zaawansowanym		55%	
% chorych leczonych za pomocą terapii I linii		50%	
% chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem		50%	
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	<b>720</b>	<b>735</b>	<b>751</b>

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 720, 735 i 751 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

### 3.2.1.4 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 4 804, 4 865 i 4 926 pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Tab. 17. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok	III rok
NDRP	3 106	3 123	3 139
Czerniak	978	1 007	1 036
Rak nerki	720	735	751
<b>Suma</b>	<b>4 804</b>	<b>4 865</b>	<b>4 926</b>

### 3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowy NDRP) po wcześniejszej chemioterapii (zgodnie z ChPL), spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego przed zastosowaniem niwolumabu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym chory musi być wcześniej leczony pochodnymi platyny (przebyta paliatywna chemioterapia wielolekowa I linii oparta na pochodnych platyny).

**Tab. 18. Liczba chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii (dane na podstawie konsensu ekspertów).**

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	21 611	21 727	21 843
% pacjentów z NDRP		85% <sup>1</sup>	
% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP		█	
% pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu EGFR		█	
% chorych z rakiem zaawansowanym		█	
% chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii		█	
% chorych kwalifikujących się do II linii terapii		█	
Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	█	█	█
% chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem		█	
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	█	█	█

<sup>1</sup> wartości za analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”.<sup>7</sup>

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

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

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano następujące założenia:

- skrajna opinia eksperta – scenariusz minimalny generujący najniższe wartości liczby chorych kwalifikujących się do aktywnej I linii leczenia raka płuca (█ chorych w I roku).
- skrajna opinia eksperta – scenariusz maksymalny generujący najwyższe wartości liczby chorych kwalifikujących się do aktywnej I linii leczenia raka płuca (█ chorych w I roku) – przyjęte parametry zestawiono w Tab. 19.

Kryterium wyboru parametrów były zidentyfikowane różnice w opiniach ekspertów klinicznych (5 indywidualnych ankiet) oraz wyniki dyskusji ekspertów biorących udział w panelu.

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [REDACTED] chorych.

**Tab. 19. Chorzy z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii – parametry analizy wrażliwości.**

Parametr	Konsensus ekspertów (analiza podstawowa)	Opinia eksperta (wariant max)	Opinia eksperta (wariant min)
% pacjentów z NDRP	85%	85%*	85%*
% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% chorych z rakiem zaawansowanym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% chorych kwalifikujących się do II linii terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*tak jak w analizie podstawowej.

**Tab. 20. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.**

Parametr	I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).<sup>3</sup> Najnowszy komunikat DGL obejmuje dane do maja 2016 r., w związku z czym brak jest opublikowanych danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy [REDACTED] jest aktualnie leczonych niwolumabem.

Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP. W związku z tym, ze względu na wysokie koszty terapii obecnie nierefundowanej w analizowanym wskazaniu, pacjenci z NDRP stosują inne schematy terapeutyczne (finansowane ze środków publicznych) lub pozostają nieleczeni. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów z NDRP leczonych produktem Opdivo®.

W związku z powyższym roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi [REDAKTOWANE], przy czym są to wyłącznie pacjenci z czerniakiem.

### **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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowy NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja, 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.

**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 – [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio [REDAKTOWANE] chorych zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

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.

### **3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji**

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 21. 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 miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii	I rok: 3 106	3.2.1
	II rok: 3 123	
	III rok: 3 139	
• dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym)	I rok: 978	

Populacja	I, II i III rok analizy	Rozdział
	II rok: 1 007 III rok: 1 036	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu</li> </ul>	I rok: 720 II rok: 735 III rok: 751	
populacja docelowa, wskazana we wniosku		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego</li> </ul>	I rok: ■■■ II rok: ■■■ III rok: ■■■	3.2.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii</li> </ul>	0	3.2.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym)</li> </ul>	■	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu</li> </ul>	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"> <li>dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego</li> </ul>	I rok: ■■■ II rok: ■■■ III rok: ■■■	3.2.4

### 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,<sup>13</sup> 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.”<sup>21</sup>



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.”<sup>21</sup>

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.<sup>13</sup>

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**








Zgodnie ze konsensusem ekspertów<sup>12</sup>, obecnie w analizowanej populacji chorych stosowany jest głównie docetaksel w ramach katalogu chemioterapii (70%) i pemetreksed w ramach programu lekowego B.6. (21%). Docetaksel jest lekiem znacznie tańszym w porównaniu do pemetreksedu – koszt podania 1 dawki wynosi odpowiednio 731 PLN i 6 742 PLN.<sup>3</sup> Mając na uwadze znacznie wyższy koszt leczenia pemetreksedem w porównaniu do docetakselu konserwatywnie założono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii niwolumabem zastąpią dotychczasowe leczenie docetakselem.

Stosownie niwolumabu u chorych leczonych znacznie droższymi technologiami niż docetaksel, poprawiłoby wyniki analizy i zmniejszyłoby przyszłe obciążenia budżetowe. Stąd przyjęte w analizie założenie jest konserwatywne i bardzo bezpieczne z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.

Zgodnie ze stanowiskiem panelu ekspertów przewidywane jest przejmowanie przez niwolumab rynku docetakselu oraz w niewielkim stopniu rynku innych leków (Tab. 22, Tab. 23).

Przyjmując konserwatywne założenie o przejmowaniu wyłącznie chorych kwalifikujących się do leczenia docetakselem strukturę dla obu scenariuszy przedstawiono w Tab. 24.

**Tab. 22. Struktura stosowanych leków w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w ramach scenariuszu istniejącego i nowego (dane: konsensu panelu ekspertów).**

Technologia	Aktualna praktyka	Spodziewana praktyka
Niwolumab		
Docetaksel		
Pemetreksed		
Inne*		
Łącznie	100%	100%





\*m.in. gemcytabina, winorelbina, paklitaksel.

**Tab. 23. Odsetek chorych, u których jest spodziewana zmiana wyboru opcji terapeutycznej w scenariuszu nowym względem scenariusza aktualnego.**

Technologia	Odsetek chorych, zmiana p.p
Niwolumab	
Docetaksel	
Pemetreksed	
Inne*	

\*m.in. gemcytabina, winorelbina, paklitaksel.

**Tab. 24. Struktura stosowanych leków w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w ramach scenariuszu istniejącego i nowego - założenie przejmowanie rynku docetakselu.**

Technologia	Aktualna praktyka	Spodziewana praktyka
Niwolumab		
Docetaksel		
Łącznie	100%	100%

Liczbę chorych leczonych docetakselem i niwolumabem w scenariuszu nowym przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 25. Liczba chorych leczonych docetakselem i niwolumabem w scenariuszu nowym.**

Parametr		I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	<b>Niwolumab</b>	■	■	■
	Docetaksel	■	■	■
	Łącznie	■	■	■
scenariusz minimalny	<b>Niwolumab</b>	■	■	■
	Docetaksel	■	■	■
	Łącznie	■	■	■
scenariusz maksymalny	<b>Niwolumab</b>	■	■	■
	Docetaksel	■	■	■
	Łącznie	■	■	■

W związku z powyższym, 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. 3.9 i 3.10) 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. 3.9 i 3.10) 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.

### 3.6 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 057. Średni czas leczenia przyjęto z modelu na 59 tyg. dla niwolumabu oraz 24 tyg. dla docetakselu.

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 ekonomiczna<sup>11</sup>). 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 057 mediana wieku wyniosła 62 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 ekonomicznej<sup>11</sup> oraz w pliku Excel, który dołączono do raportu.

**Tab. 26. Podsumowanie parametrów kosztowych.**

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby przed progresją		
PLN/4 tyg.	1 666,73	1 695,54
Koszt najlepszej terapii wspomagającej		
PLN/4 tyg.	3 741,72	3 797,98
Koszt opieki końca życia		
PLN	7 336,06	7 432,99
Koszt zakupu leków, PLN/mg		

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
niwolumab (z RSS) – II linia	■	■
niwolumab (bez) – II linia	■	■
docetaksel – II linia	5,55	5,55
karboplatyna – III linia	0,25	0,25
gemcytabina – III linia	0,10	0,10
winorelbina – III linia	7,03	7,03
paklitaksel – III linia	0,85	0,85
docetaksel – III linia	5,55	5,55
<b>Koszt podania leków, PLN/podanie</b>		
niwolumab – II linia	■	■
docetaksel – II linia	203,68	203,68
karboplatyna – III linia	224,00	224,00
gemcytabina – III linia	30,00	30,00
winorelbina – III linia	197,00	197,00
paklitaksel – III linia	364,00	364,00
docetaksel – III linia	203,68	203,68
<b>Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.</b>		
niwolumab – II linia	206,73	206,73
docetaksel – II linia	163,06	163,06
karboplatyna – III linia	149,61	149,61
gemcytabina – III linia	167,78	167,78
winorelbina – III linia	179,44	179,44
paklitaksel – III linia	167,78	167,78
docetaksel – III linia	163,06	163,06
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie</b>		
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	39,52	41,84
obrzęk obwodowy	1100,84	1101,55
zapalenie błon śluzowych	59,37	73,09
nudności	52,76	68,19
biegunka	322,74	325,39
zaparcia	15,40	605,55
zapalenie jamy ustnej	71,56	96,31

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
wysypka	8,19	16,91
zmniejszony apetyt	35,11	37,54
ból mięśni	44,16	159,85
zapalenie tkanki płucnej	860,78	866,01
duszność	342,17	342,94
neuropatia obwodowa	423,71	423,95
niedokrwistość	4317,38	4317,38
neutropenia	96,38	102,29
gorączka neutropeniczna	3114,22	3341,17
leukopenia	48,17	48,51
zapalenie płuc	223,82	304,71
reakcje związane z infuzją	8,78	11,95
podwyższony poziom ALAT	126,99	130,07
podwyższony poziom AspAT	126,99	130,07
zmniejszona liczba neutrofilii	96,38	102,29
zmniejszona liczba białych krwinek	96,38	102,29

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 9.3.

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. 27. Koszty kolejnych lat terapii w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.**

	DOC	NIVO	NIVO-lek
<b>NFZ, RSS</b>			
1. rok	20 664	■	■
2. rok	23 116	■	■
3. rok	8 399	■	■
<b>NFZ, bez RSS</b>			
1. rok	20 664	■	■
2. rok	23 116	■	■
3. rok	8 399	■	■
<b>NFZ+pacjent, RSS</b>			
1. rok	20 920	■	■
2. rok	23 422	■	■
3. rok	8 519	■	■
<b>NFZ+pacjent, bez RSS</b>			
1. rok	20 920	■	■
2. rok	23 422	■	■
3. rok	8 519	■	■

### 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.<sup>21</sup>

### 3.6.3 Współczynnik *compliance*

Przerwanie leczenia związane z wstąpieniem działań niepożądanych 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 96 tygodni,
- 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. 28. 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	█	średnia wartość wskazana przez ekspertów	█	najniższa wartość wskazana przez ekspertów
1B				█	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów
2	powierzchnia ciała pacjentów	█	średnia wartość wskazana przez ekspertów	█	najniższa 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 Warszawie<sup>10</sup>;
- odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie konsensu panelu 6 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca (łącznie wykorzystano opinie 11 ekspertów klinicznych);
- 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 (1/52 docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje wyłącznie się docetaksel (scenariusz istniejący);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania niwolumabu pacjenci będą leczeni niwolumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), przejmowanie rynku nastąpi wyłączenie z rynku docetakselu (założenie konserwatywne, zaniżające koszty po stronie komparatorów);
- 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 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

### 3.8 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.<sup>13</sup>

Liczebność docelowej populacji chorych w 2016 r. oszacowano na [REDAKTOR] pacjentów. Na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt terapii w grupie docetakselu z perspektywy NFZ wynosi 9,8 mln 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 **9,8 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. 29. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.**

Preparat	Populacja	Koszty, PLN
docetaksel	█	9 760 431
niwolumab	0	0
SUMA	█	<b>9 760 431</b>

### 3.9 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii w 3 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia, 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 █ odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 9,8 mln PLN, 20,9 mln PLN i 24,9 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą █ odpowiednio w I, II i III roku analizy, w tym koszt zakupu niwolumabu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio █ (ok. 76% kosztów całkowitych w III roku).

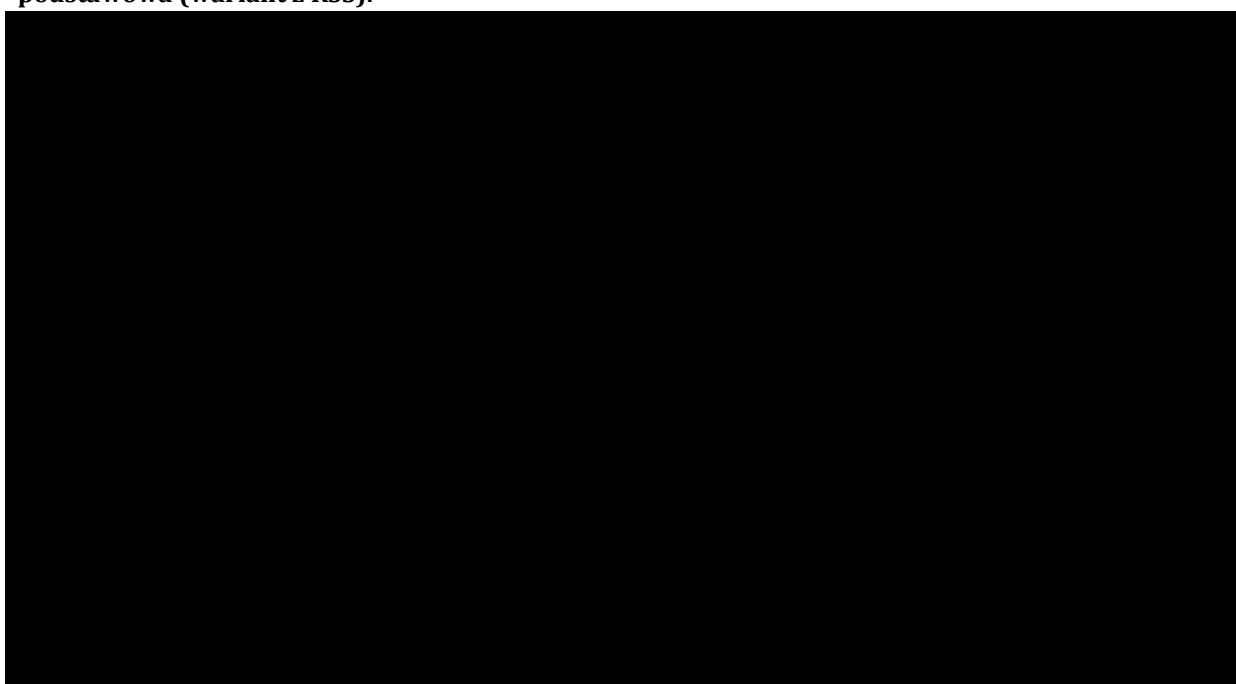
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą █ PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 30. 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	9 812 647	20 842 359	24 942 514
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

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



### 3.9.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

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

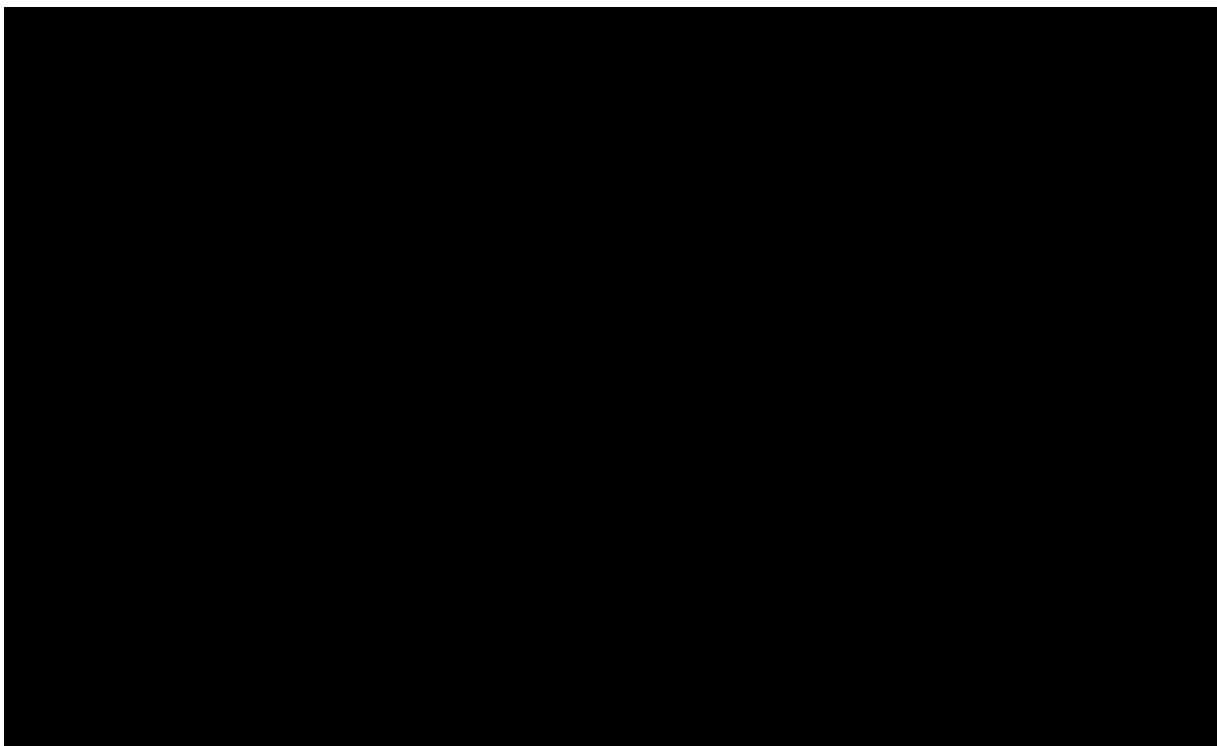
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 31. 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	7 744 324	16 449 177	19 685 096
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

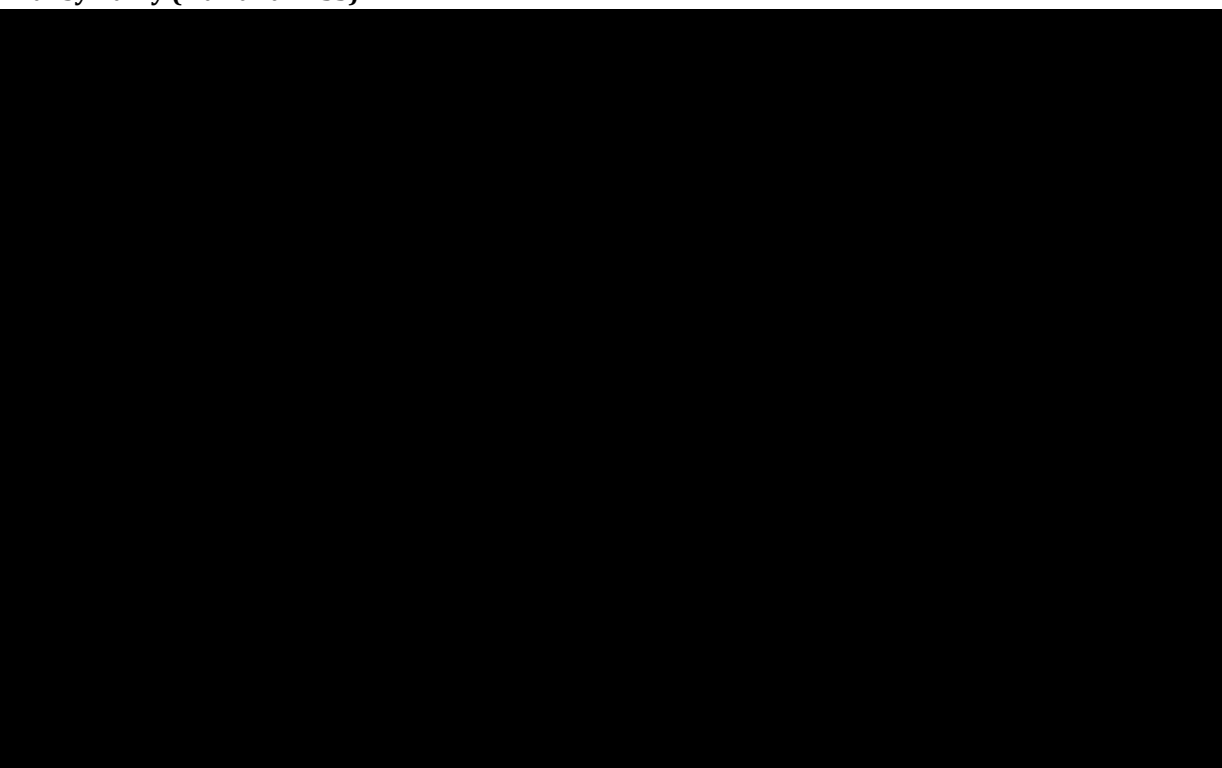
**Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).**



**Tab. 32. 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	12 374 083	26 282 925	31 453 360
- 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).**



### 3.9.1.2 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 [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 [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

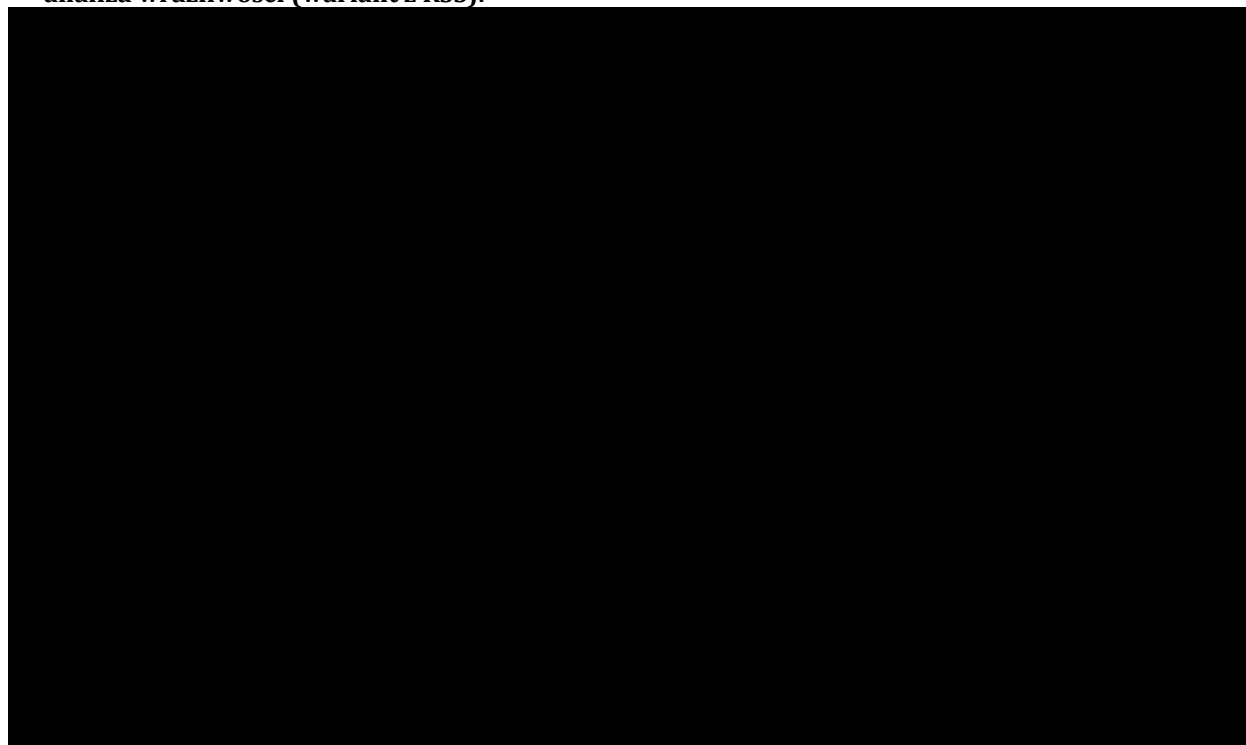
Przyjęcie alternatywnych wartości powierzchni ciała pacjentów (wpływ na wielkość dawki docetakselu oraz leków III linii, a tym samym wpływ na koszty zakupu tych leków) oraz odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% miało niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana o maksymalnie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

**Tab. 33. 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	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – 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 [REDACTED] 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] kosztów całkowitych w III roku).

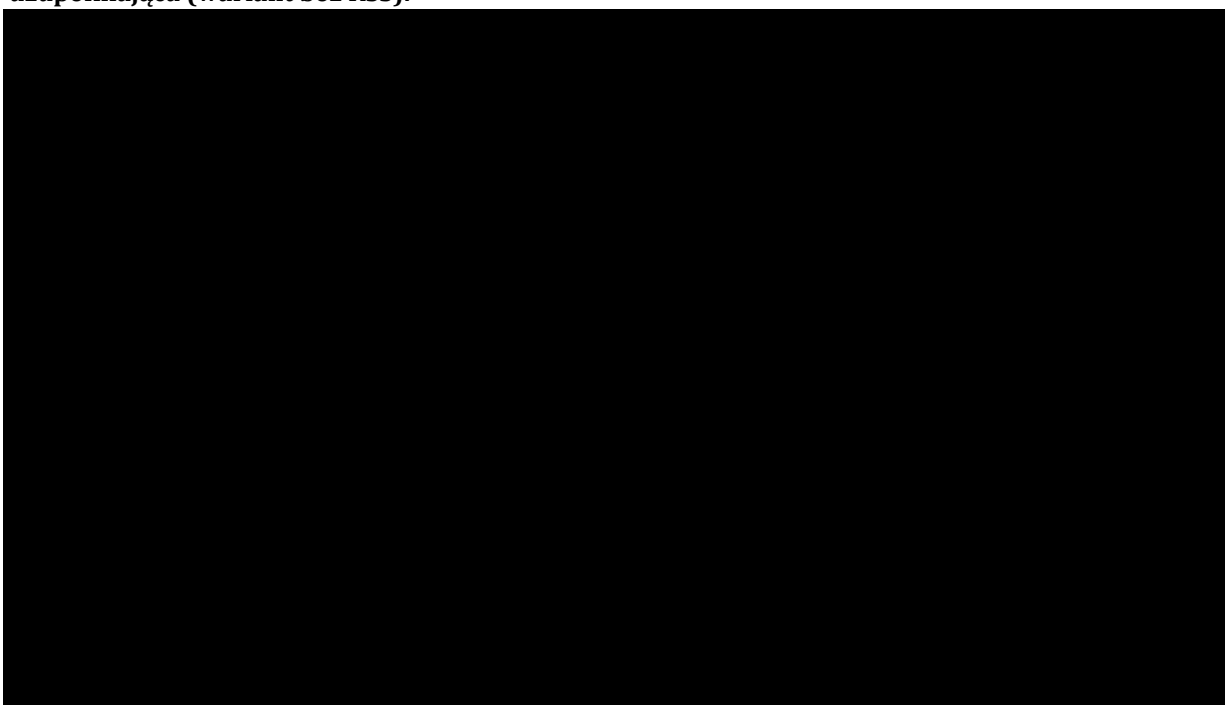
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 34. 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	9 812 647	20 842 359	24 942 514
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

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



### 3.9.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

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

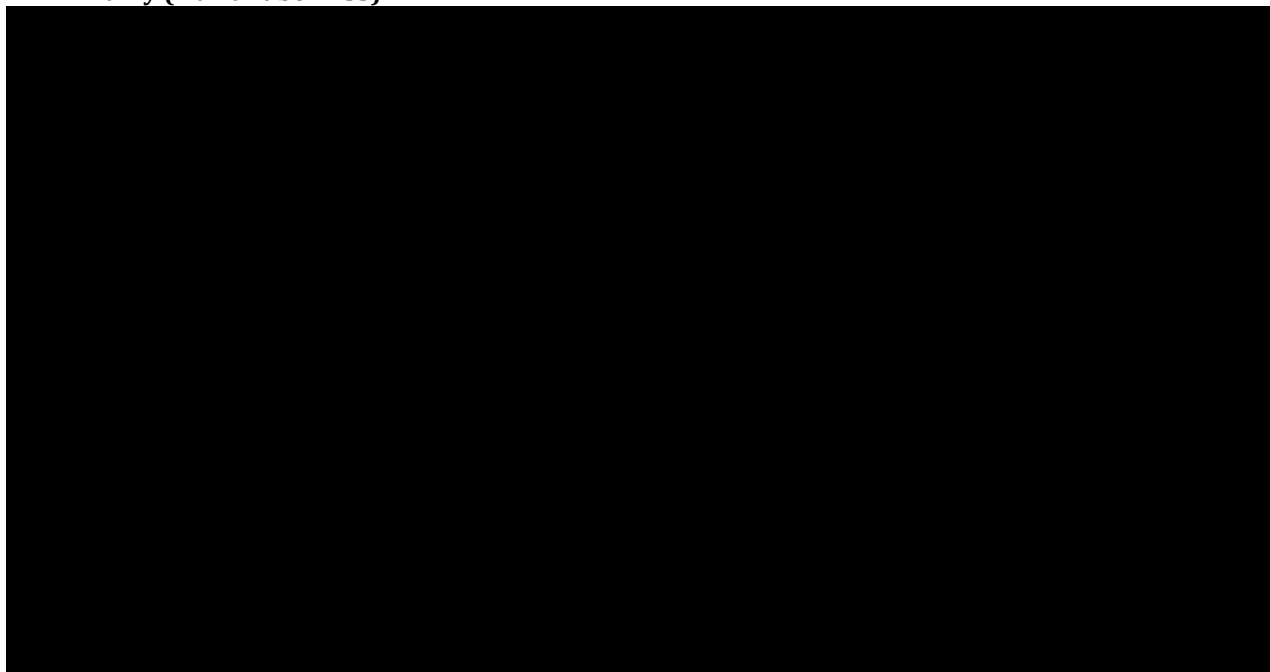
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 35. 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	7 744 324	16 449 177	19 685 096
- 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. 36. 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	12 374 083	26 282 925	31 453 360
- 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).**



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

██

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

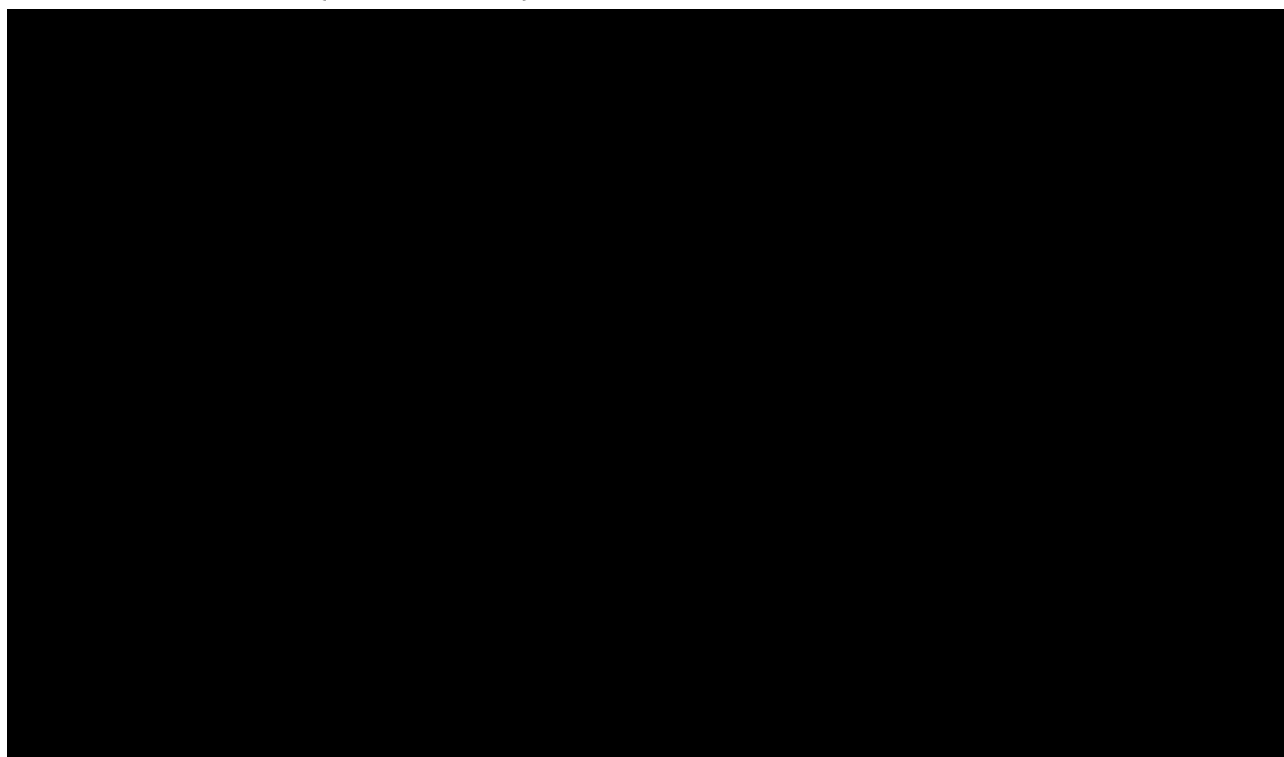
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

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.

**Tab. 37. 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
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]

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



### 3.10 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego [REDACTED] w 3 kolejnych latach z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.10.1) oraz bez jego uwzględnienia (analiza uzupełniająca - patrz rozdz. 3.10.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.10.1.1 i 3.10.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.10.1.2 i 3.10.2.2).

#### 3.10.1 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 [REDACTED] 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] (76% kosztów całkowitych w III roku).

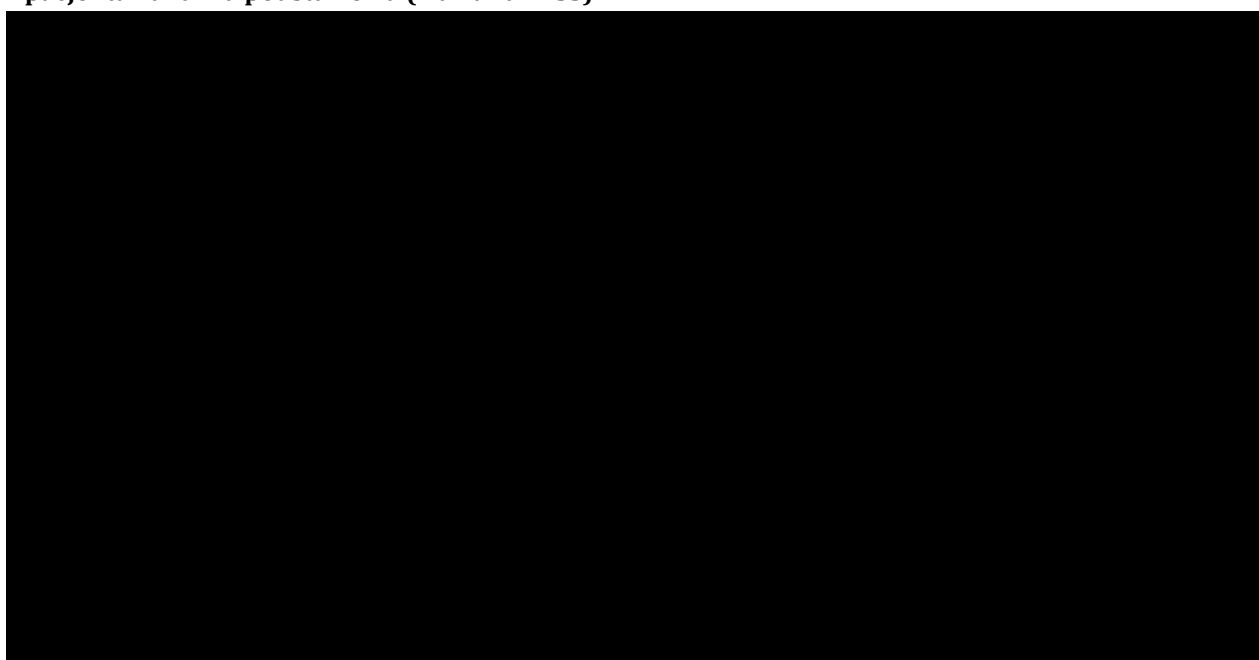
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 38. 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	9 934 203	21 109 643	25 267 989
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

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



### 3.10.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

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

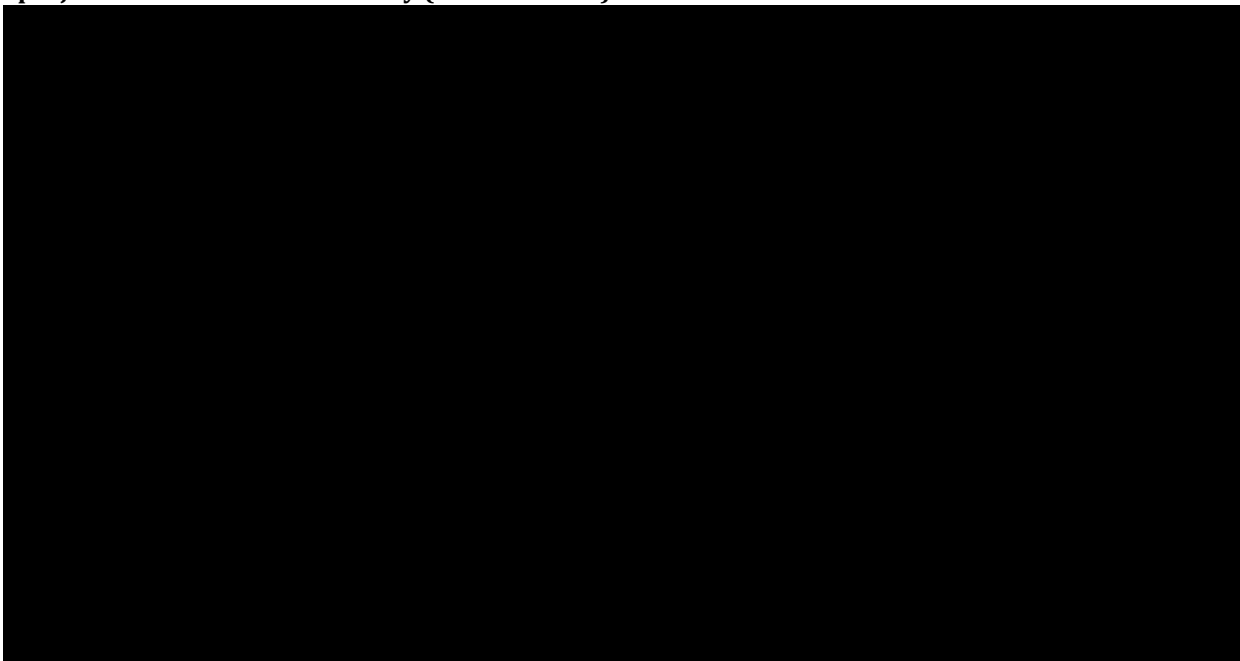
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 39. 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	7 840 257	16 660 123	19 941 967
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

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





**Tab. 40. 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	12 527 368	26 619 979	31 863 794
- 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).**



### 3.10.1.2 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 [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

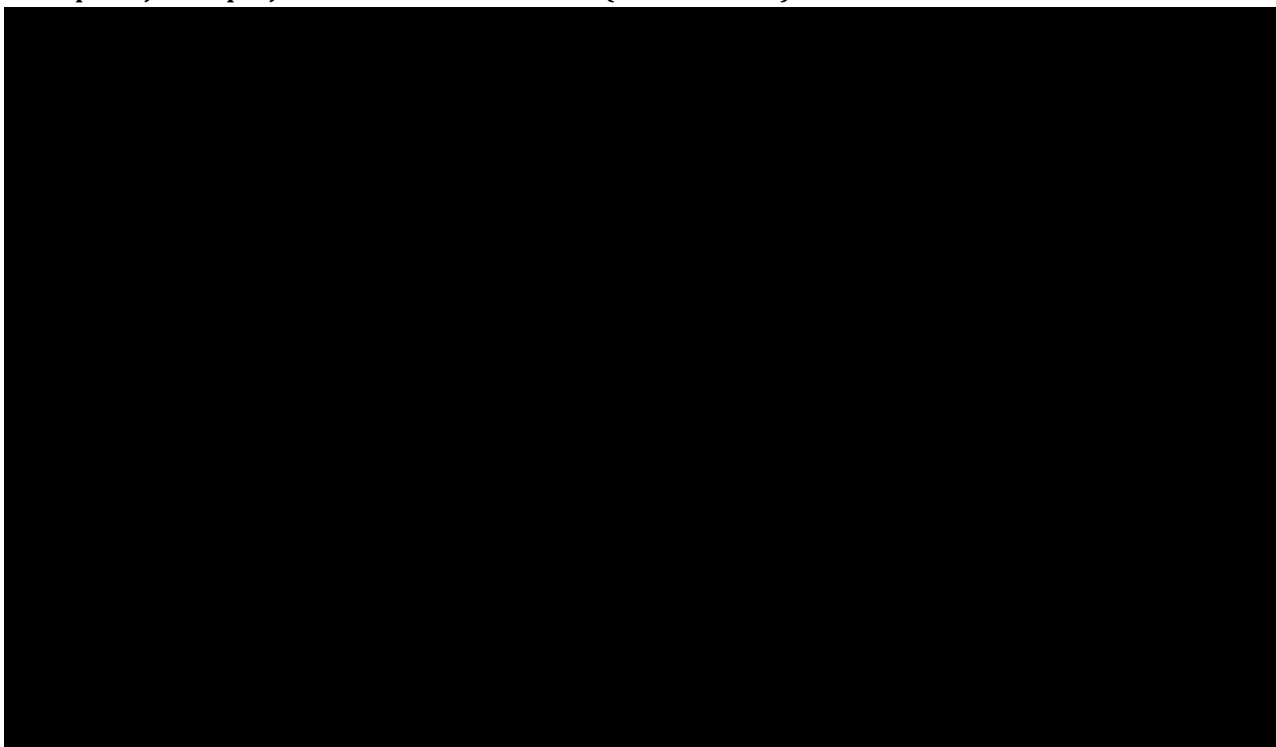
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

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. 41. 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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).**



### **3.10.2 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 9,9 mln PLN, 21,1 mln PLN i 25,3 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] (80% kosztów całkowitych w III roku).

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. 42. 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	9 934 203	21 109 643	25 267 989
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████	██████████

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



### 3.10.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na ██████████ 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 ██████████ 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 ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 3 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 43. 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	7 840 257	16 660 123	19 941 967
- niwolumab, PLN	0	0	0
Scenariusz nowy, PLN			
- niwolumab, PLN			
Dodatkowe wydatki, PLN			
- niwolumab, PLN			

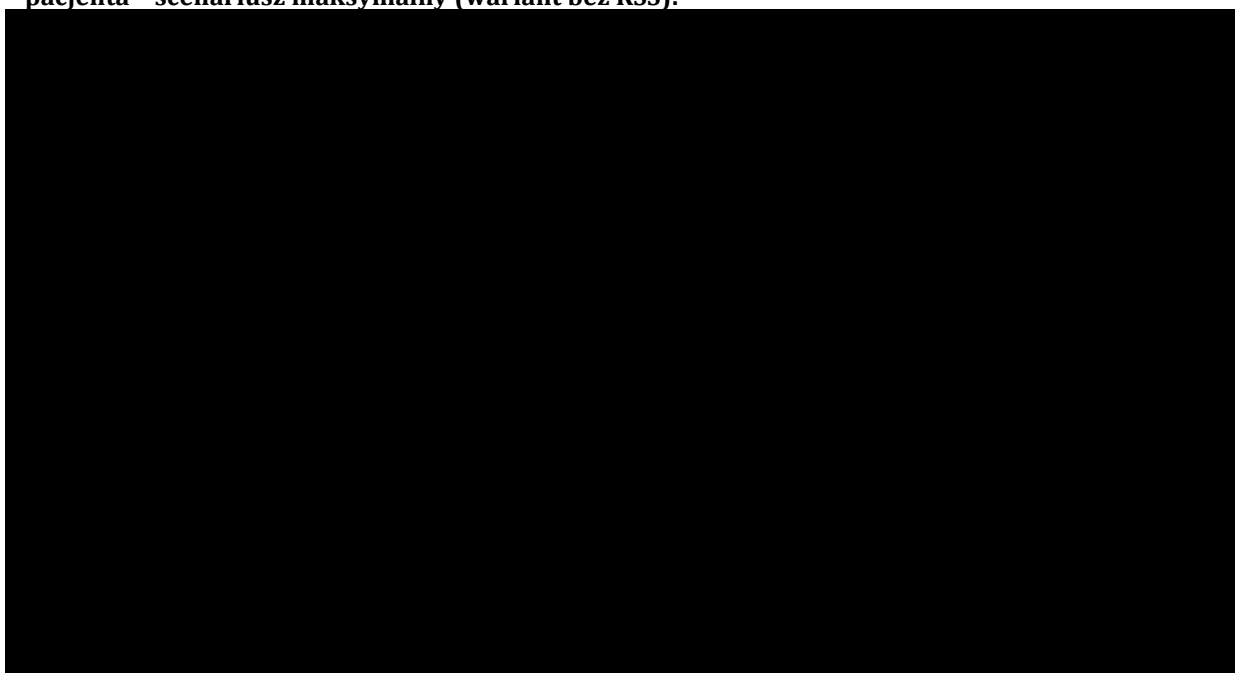
**Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).**



**Tab. 44. 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	12 527 368	26 619 979	31 863 794
- 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).**



### 3.10.2.2 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 [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

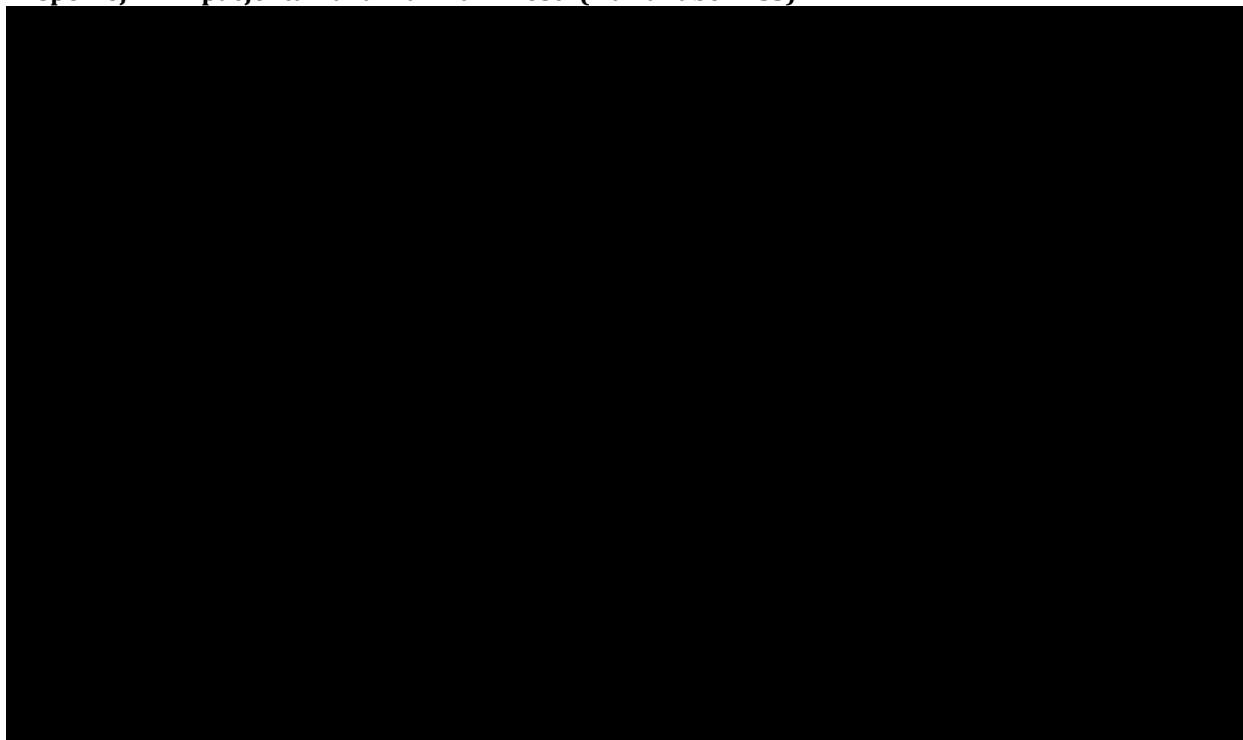
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

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.

**Tab. 45. 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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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.<sup>5</sup> 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, 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: [REDAKTOWANE]).  
[REDAKTOWANE] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, wrzesień 2016).

## 5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab poprzez utworzenie 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 057 mediana wieku wyniosła 62 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 bądź koszty będzie pomijalnie mały.

## 6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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.<sup>4</sup>

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 2016<sup>22</sup>, NCI 2016<sup>23</sup>) 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do skutecznego leczenia.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>4</sup> 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.<sup>6</sup> 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).<sup>21</sup>

## 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca, a następnie w drodze konsensus panelu 6 ekspertów.

Badanie w grupie łączenie 11 ekspertów, przy braku dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, szerokie badanie opinii stanowi aktualne najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.

Ze względu na naturalne ograniczenia danych, przyjęto dwa istotne (konserwatywne) założenia:

- po pierwsze, koszty leków przejmowanych przyjęto na poziomie najtańszego komparatora, tj. docetakselu.
- po drugie, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy.

Tym samym oszacowane, nawet w wariancie podstawowym, obciążenia budżetowe mogą być przeszacowane i uznane za bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego.

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<sup>11</sup>). 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 niepłaskonabłonkowym NDRP określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 polskich ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca. Podobnie jak w przypadku oszacowania populacji docelowej, wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

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 057 mediana wieku wyniosła 62 lata.

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 76% i 80% 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.

Oszacowanie 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 o 21% i zwiększenie o 26% dodatkowych obciążeń dodatkowych obciążeń budżetowych 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 [ ] a największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariacie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [ ] (zmiany oszacowań obciążeń budżetowych były wprostproporcjonalne).

Najmniejszy wpływ na oszacowania miała zmiana powierzchni ciała pacjentów oraz odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów – zmiana o maksymalnie o 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 niepłaskonabłonkowego NDRP w ramach programu lekowego.

Ściśle określone warunki kwalifikacji pacjentów do programu lekowego ograniczą powszechną dostępność do leku, przy czym umożliwią leczenie chorych, którzy odniosą wymierne korzyści z zastosowanego leczenia. Zwiększony dostęp do terapii do tych chorych oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowany jest niwolumab, pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1), docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab + docetaksel, nintedanib + docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem), EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (głównie u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania), inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetaksem i gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii oraz pemetreksedem w ramach programu lekowego B.6.

W związku z powyższym, leczenie zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach w Polsce. 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 innym niż płaskonabłonkowy będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie niepłaskonabłonkowym. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło

odpowieź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie mają bardzo ograniczony dostęp do skutecznego leczenia.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immuno-onkologiczną 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 2016<sup>22</sup>, NCI 2016<sup>23</sup>), 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”.

## 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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego 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] [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na 9,8 mln PLN, 20,8 mln PLN i 24,9 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] [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 (76% kosztów całkowitych w III roku).
- 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 o 21% i zwiększenie o 26% dodatkowych obciążeń budżetowych odpowiednio w porównaniu do scenariusza podstawowego.
- Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów.
- Najmniejszy wpływ na oszacowania miała zmiana powierzchni ciała pacjentów oraz odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów – zmiana o maksymalnie o 1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym 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 2016, NCI 2016). Tym samym utworzenie nowego 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 mają ograniczony dostęp do skutecznego leczenia.

## 9 Aneks

### 9.1 Treść ankiety – część dotycząca liczebności populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Dziękujemy za udział w ankiecie**

## 9.2 Populacja w kolejnych tygodniach analizy

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



Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka  
płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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







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

### 9.3 Koszty w kolejnych tygodniach analizy

**Tab. 49. Koszty w kolejnych tygodniach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.**

Tydzień	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek
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	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek

Tydzień	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek
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	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek
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	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek



Tydzień	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek
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												

Tydzień	NFZ, RSS			NFZ, bez RSS			NFZ+pacjent, RSS			NFZ+pacjent, bez RSS		
	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek	DOC	NIVO	NIVO-lek
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

## 9.4 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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy 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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy 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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy 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 2016<sup>22</sup>, NCI 2016<sup>23</sup>) 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.

## 9.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>13</sup>

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej, wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.1 3.2.2 3.2.3	tak tak 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?	3.9, 3.10	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?	3.9, 3.10	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?	3.9, 3.10	tak - różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 26?	3.9.1.1, 3.9.2.1, 3.10.1.1, 3.10.2.1	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	2, 3.6.5	tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	kwalfikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej 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, 3.9, 3.10	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,	3.9.1, 3.10.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.9.2, 3.10.2	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.....	12
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	14
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS. ....	15
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.....	15
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	18
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	19
Tab. 7. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.....	20
Tab. 8. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	21
Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	22
Tab. 10. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.....	23
Tab. 11. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.....	24
Tab. 12. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym.....	24
Tab. 13. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	25
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	25
Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	26
Tab. 16. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.....	27
Tab. 17. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	28
Tab. 18. Liczba chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii (dane na podstawie konsensu ekspertów). .....	29
Tab. 19. Chorzy z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii – parametry analizy wrażliwości.....	30
Tab. 20. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. ....	30
Tab. 21. Populacja – podsumowanie oszacowań.....	31
Tab. 22. Struktura stosowanych leków w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w ramach scenariuszu istniejącego i nowego (dane: konsensu panelu ekspertów).....	34

---

Tab. 23. Odsetek chorych, u których jest spodziewana zmiana wyboru opcji terapeutycznej w scenariuszu nowym względem scenariusza aktualnego. ....	34
Tab. 24. Struktura stosowanych leków w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w ramach scenariuszu istniejącego i nowego – założenie przejmowanie rynku docetakselu. ....	34
Tab. 25. Liczba chorych leczonych docetaksem i niwolumabem w scenariuszu nowym. ....	35
Tab. 26. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	36
Tab. 27. Koszty kolejnych lat terapii w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa. ....	39
Tab. 28. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła). ....	41
Tab. 29. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. ....	44
Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS). ....	45
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant z RSS). ....	46
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). ....	47
Tab. 33. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza wrażliwości (wariant z RSS). ....	48
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). ....	50
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). ....	51
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). ....	52
Tab. 37. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ - analiza wrażliwości (wariant bez RSS). ....	53
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS). ....	55
Tab. 39. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS). ....	56
Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS). ....	57
Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS). ....	58
Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). ....	60
Tab. 43. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS). ....	61
Tab. 44. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). ....	62
Tab. 45. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS). ....	63
Tab. 46. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. ....	76

---



Tab. 47. Struktura stosowanego aktywnego leczenia u chorych (EGFR -) kwalifikujących się do aktywnej terapii w II linii. ....	77
Tab. 48. Liczba chorych w poszczególnych tygodniach terapii w kolejnych latach analizy. ....	77
Tab. 49. Koszty w kolejnych tygodniach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie docetakselu (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa. ....	83

## Spis rycin

Ryc. 1. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	20
Ryc. 2. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	23
Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	27
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza podstawowa (wariant z RSS).....	45
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	46
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	47
Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	49
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).....	50
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	51
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	52
Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	53
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).....	55
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	56
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	57
Ryc. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	59
Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).....	60
Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	61
Ryc. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	62
Ryc. 19. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	64
Ryc. 20. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (EGRF -).....	75

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> 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 Jul 9;373(2):123-35

<sup>2</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

<sup>3</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.

<sup>4</sup> Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) [dostęp 30.08.2016 r.].

<sup>5</sup> 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 30.08.2016 r.].

<sup>6</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.

<sup>7</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.16.2016. Data ukończenia: 1 lipca 2016 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_%20Opdivo\\_AWA\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AWA_2016.07.01.pdf) [dostęp 04.07.2016 r.].

<sup>8</sup> European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. [http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19\\_lung\\_cancer.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf)

<sup>9</sup> American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>

<sup>10</sup> Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 30.08.2016 r.].

<sup>11</sup> ██████████ (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2016.

<sup>12</sup> Konsensus panelu ekspertów klinicznych. 31 sierpnia 2016, Gdańsk.

- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> GRETL wersja 2016b. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>15</sup> 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-etiotogeneza-i-rokowanie.html> [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>16</sup> 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](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf) [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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](http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5) [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>20</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Nerka. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>21</sup> 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](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>22</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp 30.08.2016 r.].
- <sup>23</sup> National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment. Updated May 11, 2016. [http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/\\_205](http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_205) [dostęp 30.08.2016 r.].