

**Niwolumab (Opdivo®)  
w leczeniu  
chłoniaka Hodgkina**

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**



Warszawa

luty 2017



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Tel.: +48 22 579 66 66

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

[REDACTED]

**Cytowanie:** [REDACTED] | Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, luty 2017.

# Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Analiza wpływu na budżet</b> .....	<b>15</b>
3.1 Źródła danych.....	15
3.2 Populacja.....	16
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	16
3.2.1.1 Rak płuca.....	16
3.2.1.2 Czerniak.....	19
3.2.1.3 Rak nerkowokomórkowy.....	23
3.2.1.4 Podsumowanie.....	26
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	26
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.....	30
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	31
3.3 Perspektywa.....	32
3.4 Horyzont czasowy analizy.....	33
3.5 Scenariusze.....	33
3.6 Parametry.....	34
3.6.1 Dane kosztowe.....	34
3.6.2 Dyskontowanie.....	37
3.6.3 Współczynnik <i>compliance</i> .....	37
3.6.4 Analiza wrażliwości.....	37
3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów.....	40
3.7 Walidacja modelu.....	41
3.8 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	41

3.9	Wyniki .....	43
3.9.1	Analiza podstawowa (wariant z RSS) .....	43
3.9.1.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	44
3.9.1.2	Analiza wrażliwości.....	46
3.9.2	Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS) .....	48
3.9.2.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	49
3.9.2.2	Analiza wrażliwości.....	51
<b>4</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>62</b>
9.1	Treść ankiety – część dotycząca liczebności populacji.....	62
9.2	Populacja w kolejnych cyklach analizy .....	62
9.3	Koszty w kolejnych cyklach analizy.....	63
9.4	Aspekty etyczne.....	66
9.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	68
<b>11</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>Spis rycin .....</b>	<b>72</b>
<b>13</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>73</b>

## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
BV	brentuksymab vedotin
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
cHL	klasyczna postać chłoniaka Hodgkina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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
PC	aktualnie stosowane schematy leczenia (ang. <i>physician's choice</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	program lekowy
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</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 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

### Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany niewielki wpływ innych kosztów na wyniki analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych schematów leczenia lub stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (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 praktyka kliniczna), monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku, 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 z NFZ oraz dane z Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant".

Specyficzne odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaków w Polsce, które następnie zostały zweryfikowane przez panel 6 ekspertów (23 stycznia 2017, Warszawa).

W analizie założono, że przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia. Zgodnie z opinią ekspertów populacja docelowa obejmie [REDAKTOWANE] chorych kwalifikujących się do leczenia po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na kryteria wykluczenia z wnioskowanego programu lekowego (kontynuacja leczenia do momentu progresji choroby), w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych KM pochodzących z badania CA209205 oraz badań dla alternatywnych schematów leczenia. Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych w 1. i 2. 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 2 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] i [REDACTED] (cena producenta: [REDACTED] [REDACTED]). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie [REDACTED] [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] [REDACTED]

W ramach proponowanego instrumentu podziału ryzyka Wnioskodawca zobowiązuje się do [REDACTED] [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 ciała pacjentów, koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów oraz krzywe przeżycia dla niwolumabu 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 włączanych do programu lekowego oszacowano na [REDACTED] i [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach horyzontu.

Zgodnie z wynikami modelowania część chorych rozpoczynających leczenie w I roku analizy będzie kontynuować leczenie w roku II. Z tego powodu różnice w obciążeniach budżetowe uzyskanych w I i II roku są większe niż wynikałoby to z różnic w liczebnościach pacjentów włączanych do programu w kolejnych latach analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na **3,07** mln PLN i **6,03** mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] PLN i [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.



- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

### **Wnioski**

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, przy czym przyjęte w analizie założenia co do liczebności chorych mają charakter konserwatywny i bezpieczny z punktu widzenia płatnika publicznego.

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane dotyczące liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu i danych NFZ. Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Proces oszacowania omawianych odsetków był dwuetapowy i uczestniczyło w nim łącznie 8 ekspertów klinicznych (wstępne badanie opinii 5 ekspertów, a następnie konsensus panelu 6 ekspertów), co przy braku innych wiarygodnych źródeł danych epidemiologicznych, daje podstawy do oszacowania realistycznej liczby chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia niwolumabem.

Dodatkowe wydatki są spowodowane wyższym kosztem nowoczesnej terapii immunologicznej w porównaniu do aktualnie stosowanych w Polsce schematów leczenia opartych na starych, klasycznych lekach onkologicznych przy dostępności wielu ich odpowiedników, przy czym terapia ta ma często charakter podtrzymujący bez szansy na uzyskanie długotrwałej remisji choroby. Jest to powodem istnienia obszaru niezaspokojonych potrzeb chorych na chłoniaka Hodgkina, na które odpowiedzią może być niwolumab – lek o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowany przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (*National Comprehensive Cancer Network 2016*). Tym samym utworzenie wnioskowanego programu lekowego 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”.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej, bardzo małej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do najnowszego i skutecznego leczenia.

## **Słowa kluczowe**

niwolumab, chłoniak Hodgkina, 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 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla leku.

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 nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	aktualna praktyka kliniczna
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w docelowej populacji chorych, tj. leczenie wybranymi schematami lekowi
scenariusz nowy	finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie niwolumabem
wyniki (O)	dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

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>1</sup>

Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina.<sup>2</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.<sup>3</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>4</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>4</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. Analiza kliniczna<sup>5</sup>), tym samym 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

██████████ i ██████████ (cena producenta: ██████████ i ██████████). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie ██████████ i ██████████ PLN.<sup>1</sup>

**Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).<sup>1</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	██████████	██████████	██████████	██████████	0,00
1 fiol.a 10 ml	██████████	██████████	██████████	██████████	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).

Wnioskodawca, zobowiązuje się do ██████████

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

**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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3 Analiza wpływu na budżet

### 3.1 Źródła danych

W niniejszym opracowaniu analizowano:

- dane NFZ na temat liczby chorych z rozpoznaniem C81 Opublikowane w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT do zlecenia 114/2015 dotyczącej finansowania leku brentuksymab vedotin w ramach programu lekowego: Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30 (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) z 16 października 2015 r.<sup>6</sup>
- dane NFZ otrzymane bezpośrednio z centrali NFZ (pismo znak: DGL.4502.248.2016, 2016.9535.LS) dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C81, u których wykonano przeszczep szpiku, a następnie zostali poddani terapii brentuksymabem vedotin;
- dane z biuletynu "Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2016" dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C81 i których wykonano przeszczep szpiku<sup>7</sup>
- odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji, zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka Hodgkina w Polsce (patrz *Analiza ekonomiczna*<sup>8</sup>). Ostateczne oszacowania populacji przyjął panel 6 ekspertów klinicznych. Osiągnięto pełen konsensus przy składzie panelu:



- wyniki *Analizy ekonomicznej*<sup>8</sup> – analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego.

Wykonanie analizy w oparciu „twarde” dane kliniczne oraz tam gdzie to konieczne opinie ekspertów, 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>9</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.
- dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.<sup>3</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. 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>10</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 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 i II, roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 727 i 21 843 - patrz poniżej.

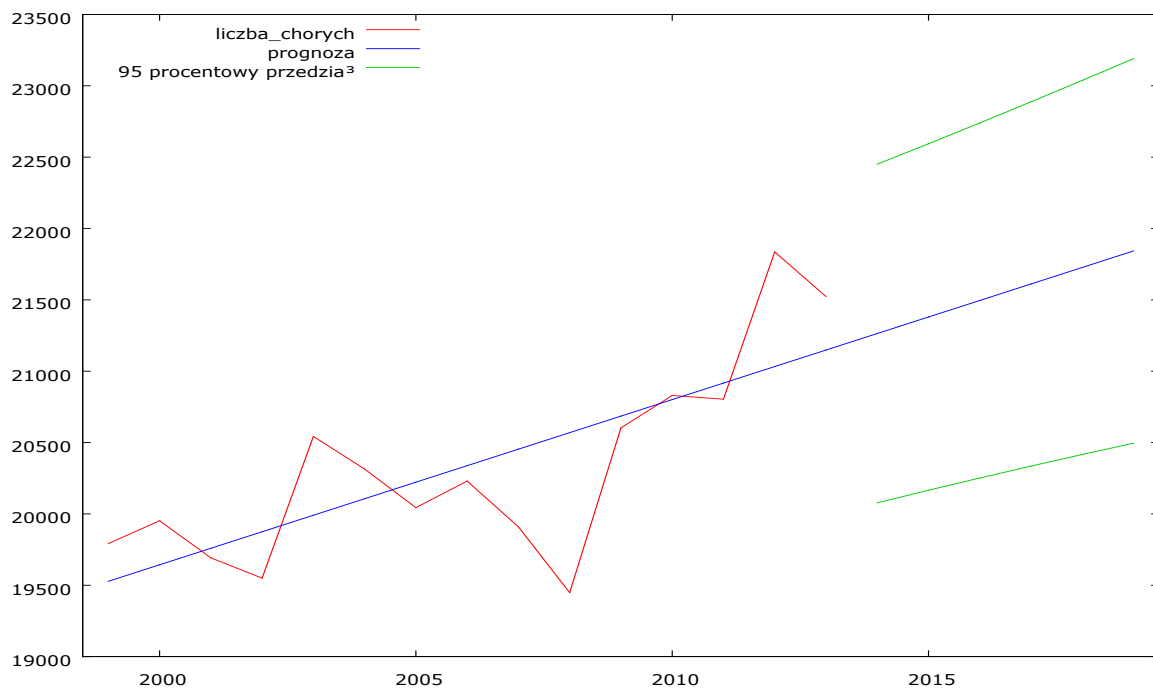
**Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

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		

Observacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
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 konsensu 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”.

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

Parametr	2018	2019
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	21 727	21 843
% pacjentów z NDRP	█	
% 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	<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”;\*\* konsensu ekspertów.

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 i II 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. Ze względu na brak dostępu do 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>10</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 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. Schwarza	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, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 423 i 3 522 - patrz poniżej.

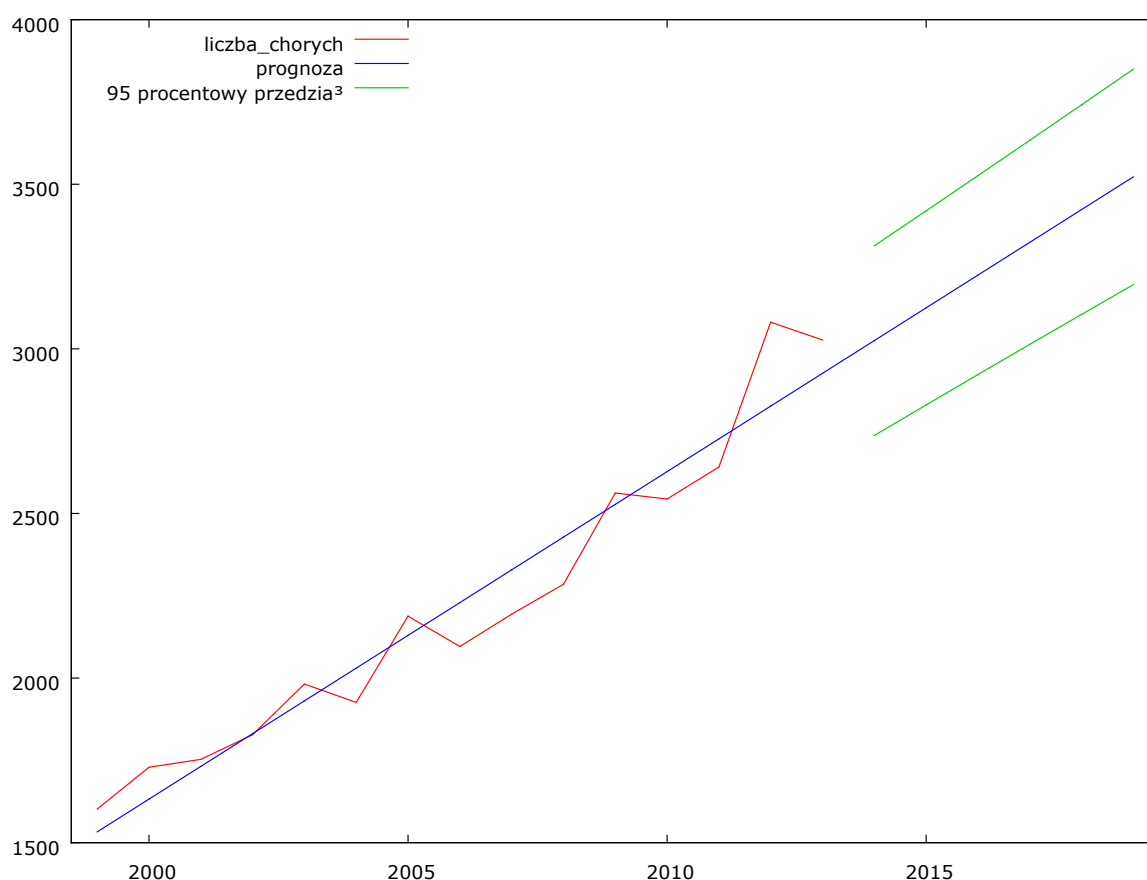
**Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.**

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		

Observacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
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 pozaskórnie - 9% przypadków.<sup>11</sup> Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2018-2019 oraz podanych powyżej odsetków oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnie – patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnio	Czerniak łącznie
2018	3 423	339	3 762
2019	3 522	348	3 870

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC<sup>12</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>13</sup>
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>12,14</sup>
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>12,14</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
2018	3 423	3 177	381	159	298	838
2019	3 522	3 268	392	163	306	862

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnio przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych;<sup>13</sup>
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 50%, z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>14,15</sup>
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 20%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego;<sup>15</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 pozaskórnym.**

Rok	Czerniak pozaskórny	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
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 1 007 i 1 036 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak pozaskórny	Łącznie
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. Ze względu na brak dostępu do 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>10</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 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 i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 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.**

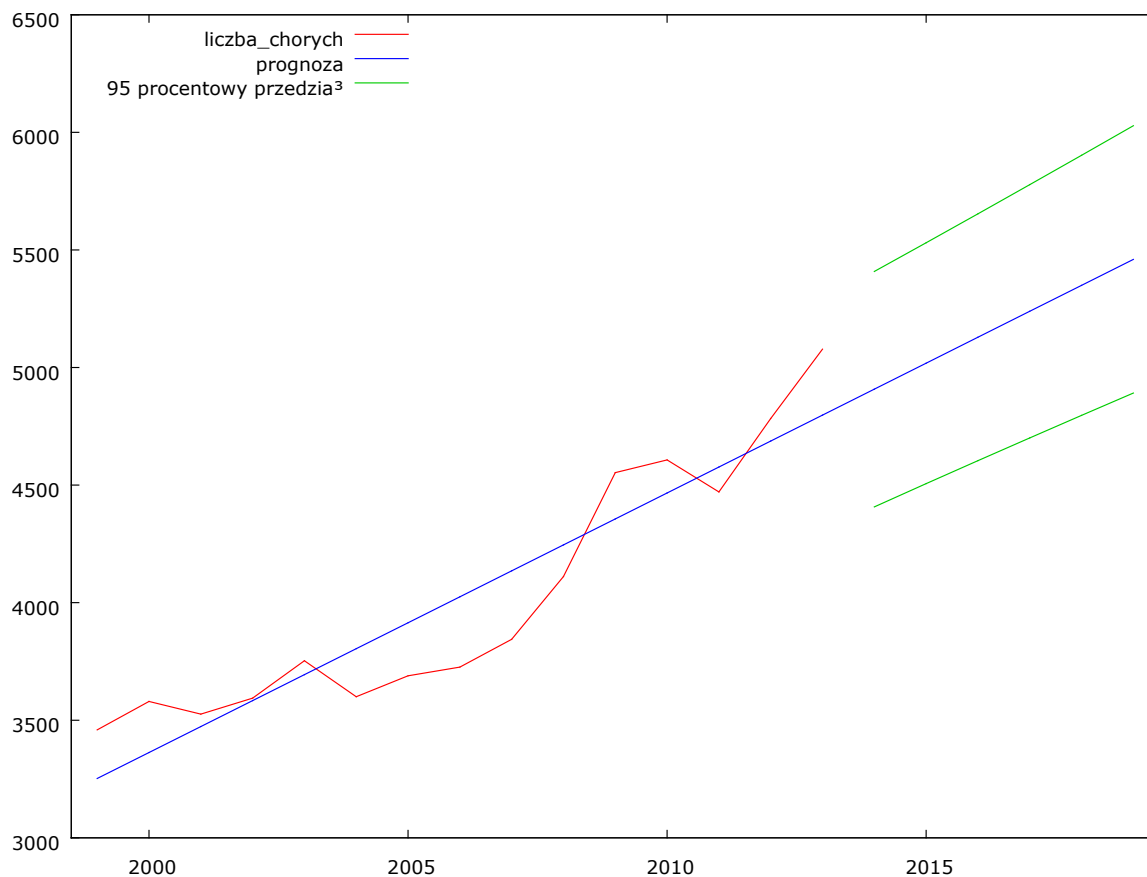
Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	3 459	3 252		
2000	3 580	3 363		
2001	3 526	3 473		
2002	3 594	3 583		
2003	3 753	3 694		
2004	3 600	3 804		
2005	3 689	3 915		
2006	3 726	4 025		
2007	3 844	4 135		
2008	4 111	4 246		
2009	4 553	4 356		
2010	4 607	4 466		
2011	4 471	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



Observacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
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>16</sup> Założono arbitralnie, 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 735 i 751 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

### 3.2.1.4 Podsumowanie

**Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [redacted] i [redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie z populacją docelową, wskazana we wniosku – patrz rozdz. 3.2.2)**

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

Parametr	I rok 2018	II rok 2019
NDRP	3 123	3 139
Czerniak	1 007	1 036
Rak nerki	735	751
Chłoniak Hodgkina (patrz rozdz. 3.2.2)	[redacted]	[redacted]
<b>Suma</b>	[redacted]	[redacted]

### 3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin (zgodnie z ChPL), spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Przejęto, że zasadniczym kryterium włączenia leczenia niwolumabem, a jednocześnie daną którą można określić w sposób bardzo precyzyjny jest liczba chorych po autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

**Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina, z dostępnych źródeł przedstawiono w**

Tab. 18.

Najniższą liczbę przeszczepów raportowano na podstawie danych NFZ w AWA dla leku BV, dodatkowo są to dane bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Odnosząc te dane do danych bezpośrednio uzyskanych z centrali NFZ, które dotyczą wyłącznie chorych z chłoniakiem Hodgkina u których wykonano autologiczny przeszczep

komórek macierzystych szpiku (JGP S21), uznano, że dane bezpośrednie są bardziej wiarygodne i zbliżone do tych raportowanych przez Poltransplant<sup>7</sup>.

**Tab. 18. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.**

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)	Dane NFZ z AWA*
2016		55 (dane niepełne)	
2015	116	108	43 (dane niepełne)
2014	109	114	77
2013	125	114	79

\* bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu za okres 2013<sup>7</sup> można wnioskować, że u około 16% chorych wykonano w danym roku ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (liczba chorych z 1 zabiegiem 105, łączna liczba przeszczepów 125). Stąd, dane o liczbie zabiegów z pozostałych lat skorygowano, uzyskując liczebności chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku - Tab. 19.

**Tab. 19. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.**

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)
2015	97	108
2014	92	114
2013	105	114

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto w scenariuszu podstawowym średnią liczbę chorych ze wszystkich lat z dwóch źródeł danych – 105 chorych.

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym testowano skrajne wartości 92 i 114 chorych oraz odchyłano niepewne odsetki chorych leczonych brentuksymabem vedotin i kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii.

**Tab. 20. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (dane na podstawie konsensu ekspertów).**

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych z chłoniakiem Hodgkina (dane NFZ AWA dla leku BV; ICD: 81)	ok. 600	
Odsetek chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep szpiku (ASCT)	■	
Odsetek chorych z postacią klasyczną HL	■	■
% chorych z cHL u których wykonano auto-SCT	■	■
Odsetek chorych u których wykonano auto-SCT i którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin (BV)	■	■
% chorych z cHL u których wykonano auto-SCT i byli leczeni BV	■	■
% chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■	■
% chorych kwalifikujących się do leczenia NIVO	■	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia NIVO	■	■

**Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■■■■■ pacjentów włączanych do programu lekowego odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa).**

Zgodnie z wynikami modelowania (patrz *Analiza ekonomiczna*<sup>8</sup>) część chorych rozpoczynających leczenie w I roku analizy będzie kontynuować leczenie w roku II.

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano łącznie następujące założenia:

- Skrajne oszacowania liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z biuletynu Poltransplantu<sup>7</sup>;
- odchylenie o +/-10% odsetka chorych u których wykonano auto-SCT i którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin (BV);
- odchylenie o +/-10% odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii (po auto-SCT i BV).

Przy powyższych założeniach uzyskano dwa skrajne scenariusze:

- scenariusz minimalny generujący najniższe liczby chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii (■■■ chorych w I roku i ■■■ chorych w II roku analizy).
- scenariusz maksymalny generujący najwyższe liczby chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii (■■■ chorych w I roku i ■■■ chorych w II roku analizy).

Po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■■■ i ■■■ chorych odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio ■■■ i ■■■ chorych.

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku jest niższa niż przedstawiono w AWA dla leku BV<sup>6</sup>. Brentuksymab vedotin zgodnie z oszacowaniem może być stosowany u 132 chorych z chłoniakiem Hodgkina (stała liczba chorych w kolejnych latach). Liczebność ta obejmuje chorych bez podziału na typy chłoniaka oraz chorych 1) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku lub 2) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Tym samym teoretyczna populacja chorych leczonych BV (132 przeleczonych chorych), nie będzie w pełni kwalifikować się do leczenia niwolumabem ze względu na poniższe kryteria:

1. postać inna niż klasyczna;
2. brak wcześniejszego przeszczepu szpiku;
3. populacja pediatryczna od 12 roku życia\*.

Dodatkowo nie wszyscy chorzy będą zakwalifikowani do leczenia kolejnej linii i spełnią kryteria włączenia do programu.

Autorzy analizy wpływu na budżet dla leku BV<sup>17</sup>, wskazują, że z 132 chorych z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia BV 104 chorych miało wykonany przeszczep szpiku. Populacja chorych z przeszczepem (z zastrzeżeniem trzech powyższych kryteriów rozszerzających) odpowiada liczbie chorych z ASCT przyjętej w scenariuszu maksymalnym (105 chorych – maksymalna wartość z danych z Biuletynu Poltransplantu).

---

\* stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym.

**Tab. 21. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin – parametry analizy wrażliwości.**

Parametr	analiza podstawowa	Wariant min	Wariant max
liczba chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (na podstawie danych z biuletynu Poltransplantu)	105	92	114
odchylenie o +/-10% oszacowanego przez panel ekspertów odsetka chorych u których wykonano auto-SCT i którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin (BV)	■	■	■
odchylenie o +/-10% oszacowanego przez panel ekspertów odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii (po auto-SCT i BV).	■	■	■

**Tab. 22. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.**

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

### 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>1</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 ok. ■ chorych jest aktualnie leczonych niwolumabem w programie lekowym B.59.

### 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 nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, 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 – ■■■ i ■■■ chorych odpowiednio w I i II 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 ■■■ i ■■■ chorych odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio ■■■ i ■■■ 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. 23. Populacja – podsumowanie oszacowań.**

Populacja	I i II rok analizy	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii</li> </ul>	I rok: 3 123 II rok: 3 139	3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym)</li> </ul>	I rok: 1 007 II rok: 1 036	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu</li> </ul>	I rok: 735 II rok: 751	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin</li> </ul>	I rok: 59 II rok: 59	
populacja docelowa, wskazana we wniosku		
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin kwalifikujący się do leczenia niwolumabem</li> </ul>	I rok: ■■■ II rok: ■■■	3.2.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		

Populacja	I i II rok analizy	Rozdział
<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	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin</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 nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin kwalifikujący się do leczenia niwolumabem</li> </ul>	I rok: ■ II 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>9</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 z sierpnia 2016 „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakres. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego”.<sup>18</sup>

Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany znikomy wpływ innych kosztów na wyniki analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.



### 3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.”<sup>18</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>9</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 2-letni horyzont czasowy analizy zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. Niewielka liczba chorych kwalifikujący się do leczenia niwolumabem, dodatkowo sugeruje szybkie osiągnięcie równowagi rynkowej.

### 3.5 Scenariusze

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

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do szacowania zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni aktualnie dostępnymi schematami leczenia (PC) lub najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*);
- 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 (rozd. 3.9) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację kosztu 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) 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 kosztu 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 modelowania krzywych PFS pochodzących z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. W analizie ekonomicznej założono, że pacjenci przerwą leczenie niwolumabem w momencie progresji i przejdą na leczenie standardowe. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oszacowana została na 2,2 mies., zatem założono, że przerwanie leczenia nastąpiło w momencie wystąpienia pierwszej progresji lub w 14,2 mies.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie kosztów w 1. i 2. roku modelu efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna<sup>8</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.

Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CA209205 (Younes 2016.<sup>19</sup>) mediana wieku wyniosła 37 lata, niemniej w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby nowotworowej), a tym samym spodziewany niewielki inkrementalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, PC/BSC), 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>8</sup> oraz w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Na potrzeby przejrzystości kalkulacji przyjęto założenie, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 13 cykli (28 dni).

**Tab. 24. Podsumowanie parametrów kosztowych.**

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby przed progresją		
PLN/4 tyg.	██████	██████
Koszt monitorowania choroby po progresji		
PLN/4 tyg.	██████	██████
Koszt opieki końca życia		
PLN	██████	██████
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████		
██████████	1,90	1,90
██████████	0,05	0,05
██████████	0,10	0,61
██████		
██████████	0,11	0,11
██████	0,03	0,03
██████████	6,22	6,22
██████████	0,01	0,04
██████████	0,05	0,05
██████		
██████████	0,10	0,61
██████████	0,45	0,45
██████████	0,34	0,34
██████		
██████████	0,11	0,11
██████████	0,22	0,22

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
██████████	0,02	0,02
████████████████████		
████████████████████		
niwolumab bez RSS	██████████	██████████
wizyty ambulatoryjne	130,00	130,00
hospitalizacja 4-dniowa	2 028,00	2 028,00
hospitalizacja 3-dniowa	1 560,00	1 560,00
Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		
niwolumab (program lekowy)	██████████	██████████
aktualna praktyka kliniczna	██████████	██████████
Koszt allo-SCT		
PLN	262 865,42	263 177,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
zmęczenie	8,75	8,75
infekcje	113,17	910,81
nudności	186,81	202,18
biegunka	559,69	570,31
wysypka	8,38	87,36
neuropatia obwodowa	8,45	9,63
niedokrwistość	5 411,94	5 411,94
gorączka neutropeniczna	1 772,19	3 602,19
zapalenie płuc	347,23	467,93
powikłania płucne	357,53	476,27

Koszty 4-tygodniowych cykli 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 (alternatywne schematy leczenia oraz BSC; PC/BSC) i nowym (niwolumab) uzyskane w modelu ekonomicznym przy założeniach analizy podstawowej przedstawiono w aneksie 9.3.

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

**Tab. 25. Koszty kolejnych lat terapii w grupie PC/BSC (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.**

	PC/BSC	NIVO	NIVO-lek
<b>NFZ, RSS</b>			
1. rok	115 453	██████	██████
2. rok	159 122	██████	██████
<b>NFZ, bez RSS</b>			
1. rok	115 453	██████	██████
2. rok	159 122	██████	██████
<b>NFZ+pacjent, RSS</b>			
1. rok	117 457	██████	██████
2. rok	162 454	██████	██████
<b>NFZ+pacjent, bez RSS</b>			
1. rok	117 457	██████	██████
2. rok	162 454	██████	██████

### 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>18</sup>

### 3.6.3 Współczynnik *compliance*

Przerwanie leczenia związane z wystąpieniem 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,
- koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów,
- inny rozkład PFS i OS dla niwolumabu (zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wariant ten miał największy wpływ na koszty inkrementalne NIVO vs SoC).

Inne parametry ze względu na brak istotnego wpływu na koszty ponoszone w ciągu 3 pierwszych lat analizy (patrz *Analiza ekonomiczna*<sup>8</sup>) zostały 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.

Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości (wariant 0).

**Tab. 26. 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
0	perspektywa	płatnika	Wytyczne AOTMiT	połączona (płatnika i chorego)	Wytyczne AOTMiT
1A	masa ciała pacjentów	■	średnia wartość potwierdzona przez ekspertów w badaniu ankietowym	■	założenie
1B				■	założenie
2A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie
2B				+20%	
3A	rozkład OS i PFS dla niwolumabu	krzywa KM do 12 mies. (badanie CA209205 koh. B + subpop. C i badanie CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Weibulla	najlepsze dopasowanie
3B				krzywa KM do 21 mies. (badanie CA209205 koh. B + subpop. C i badanie CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	dane KM dla niwolumabu – 21 mies.

### 3.6.5 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- w oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano dane dotyczące liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu i danych NFZ;
- odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie konsensu panelu 6 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka Hodgkina (łącznie wykorzystano opinie 8 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 4-tygodniowych cyklach (1/13 docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie wskazane schematy leczenia (scenariusz istniejący);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania niwolumabu pacjenci będą leczeni niwolumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), przejmowanie rynku nastąpi z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia;
- dla przejrzystości oszacowań przyjęto upraszczające założenie, że struktura terapii PC/BSC będzie taka sama w scenariuszu istniejącym i u tej części chorych ze scenariusza nowego, którzy pozostaną na leczeniu standardowym;
- 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. i 2. 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, allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku 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 tabeli poniżej (parametry kliniczne), w rozdz. 3.5 (liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach) oraz 3.6.1 (koszty).



**Tab. 27. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

	Ustawienia wybrane w modelu podstawowym
Horyzont czasowy	40 lat
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty
Średnia masa ciała	■
Średnia powierzchnia ciała	■
Przeżycie dla aktualnej praktyki klinicznej na podstawie:	krzywej parametrycznej lognormalnej na podstawie połączonych danych z badań Cheah 2016. <sup>20</sup> , Barlett 2014 <sup>21</sup> i z bazy danych BCCA
Przeżycie dla Niwolumabu na podstawie:	krzywej KM na podstawie danych z CA209205 (z kohorty B + z kohorty C, o ile spełnione były kryteria dla kohorty B) + CA209039; ekstrapolację rozpoczęto od 12 miesięcy
Dopuszczalność stosowania allo-SCT podczas terapii niwolumabem	nie
Uwzględnienie elementów związanych z kosztami	
Koszty pośrednie	nie
Koszty podania	tak
Koszty monitorowania	tak
Koszty zdarzeń niepożądanych	tak
Źródła danych użyteczności w ramieniu niwolumabu	przed progresją: dane EQ-5D z CA209205; po progresji choroby: literatura (Swinburn 2015) <sup>12</sup>
Źródło danych użyteczności w ramieniu SoC	literatura (Swinburn 2015) <sup>12</sup>
Długość terapii niwolumabem	leczenie do progresji, na podstawie krzywej PFS
Odsetki pacjentów stosujące poszczególne schematy leczenia wspomagającego	patrz <i>Analiza kliniczna</i> <sup>8</sup> , na podstawie opinii ekspertów

### 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>9</sup>

Liczebność docelowej populacji chorych w 2017 r. oszacowano na [REDACTED] pacjentów (przyjmując przejęcie rynku podane przez ekspertów – [REDACTED]). Na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt terapii w grupie aktualnie stosowanych schematów leczenia z perspektywy NFZ w analizowanej populacji wynosi 4,25 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 PC/BSC, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej oszacowano na **4,25 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. 28. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.**

Preparat	Populacja	Koszty, PLN
PC/BSC	■	4,05 mln
niwolumab	0	0
SUMA	■	4,05 mln

### 3.9 Wyniki

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin w 2 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). Pozostałe parametry w tym wynik z perspektywy łącznej testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.9.1.2).

#### 3.9.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)

Liczbę chorych w analizie oszacowano na ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 3,07 mln PLN i 6,03 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

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

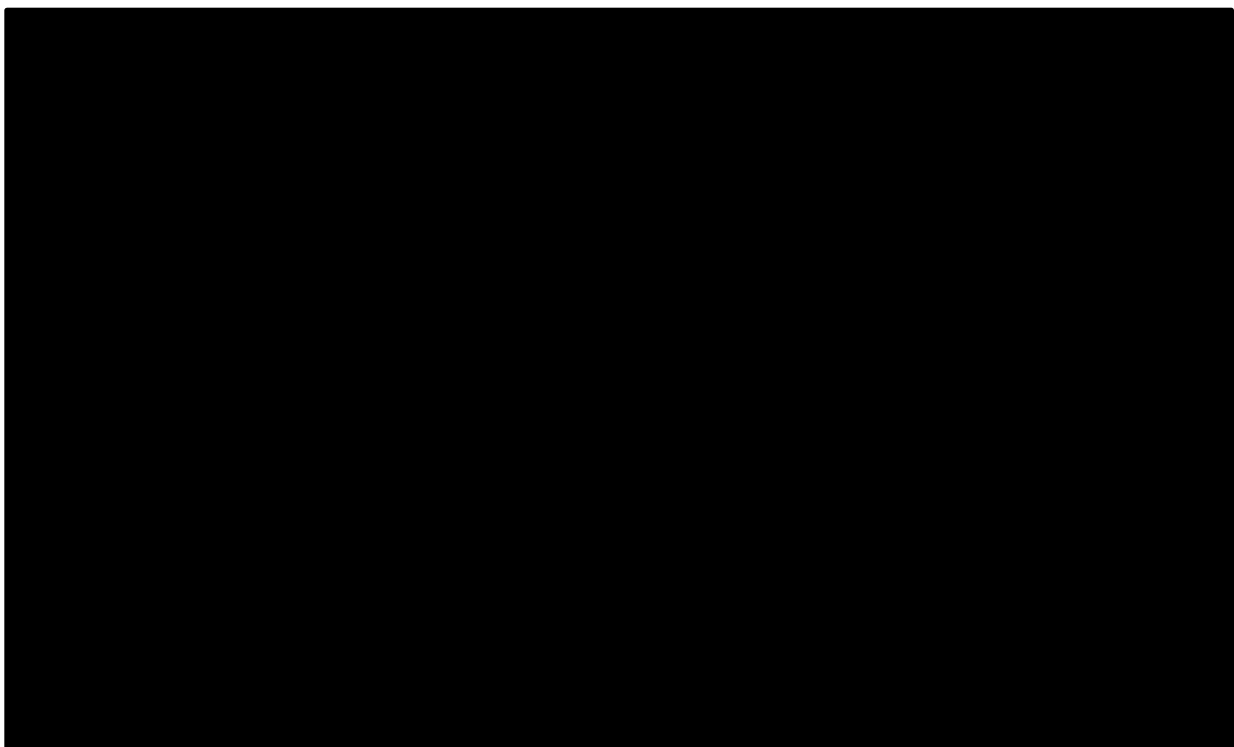
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ PLN i ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).**

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	3 069 563	6 033 828
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████

**Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II 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 █████ i █████ odpowiednio w I i II 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 i II roku analizy.

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

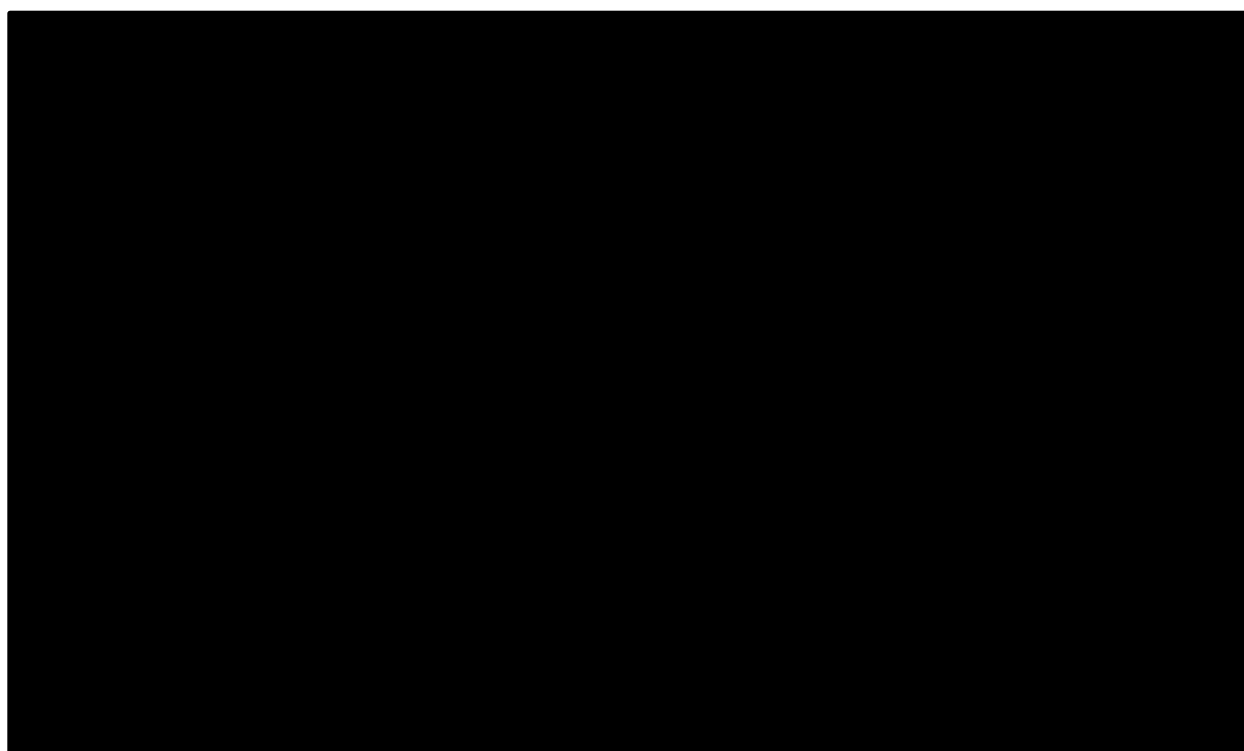
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).**

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	2 178 513	4 282 294
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████	██████
- niwolumab, PLN	██████	██████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████	██████
- niwolumab, PLN	██████	██████

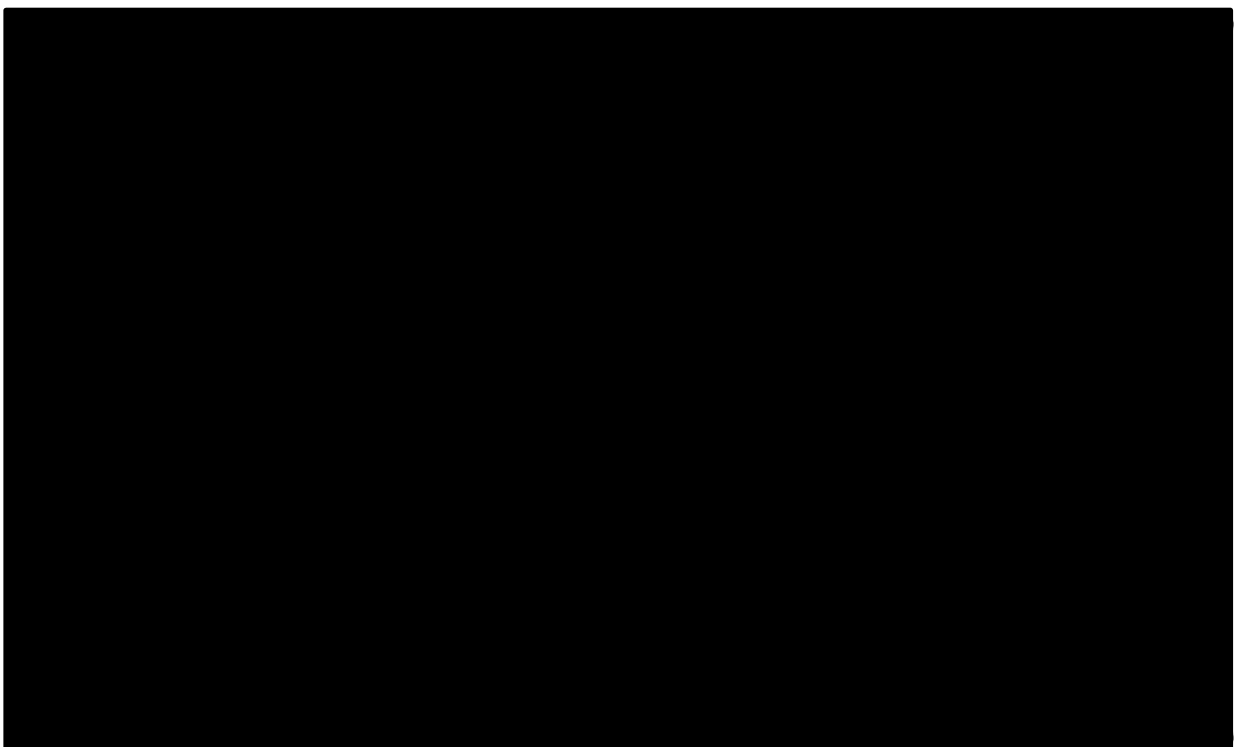
**Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).**



**Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).**

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	4 032 528	7 926 726
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████

**Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II 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.

Przyjęcie perspektywy połączonej (płatnika i chorego; wariant 0) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

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] odpowiednio w I i II roku analizy.

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

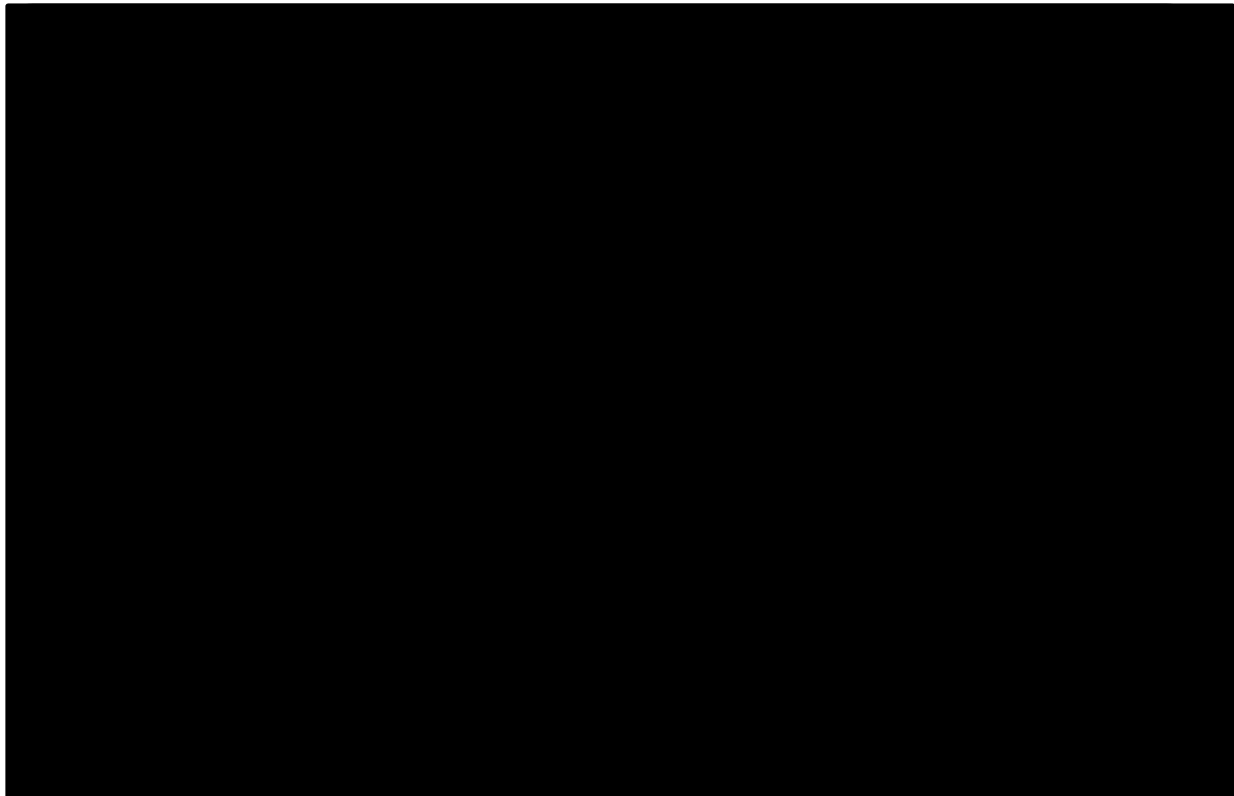
Odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% również miało znaczący wpływ na wynik analizy ze względu na znaczący koszt allo-SCT naliczany w pierwszym cyklu w ramieniu PC/BSC w modelu ekonomicznym (patrz *Analiza ekonomiczna*<sup>8</sup> – zmniejszenie lub zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o [REDACTED] w I roku analizy oraz o [REDACTED] w II roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych krzywych OS i PFS dla niwolumabu miało wpływ na wynik w II roku analizy – zmiana w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED]

**Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).**

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs PC/BSC	II rok, PLN	Zmiana vs PC/BSC
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]

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



### 3.9.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)

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

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 3,07 mln PLN i 6,03 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

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

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

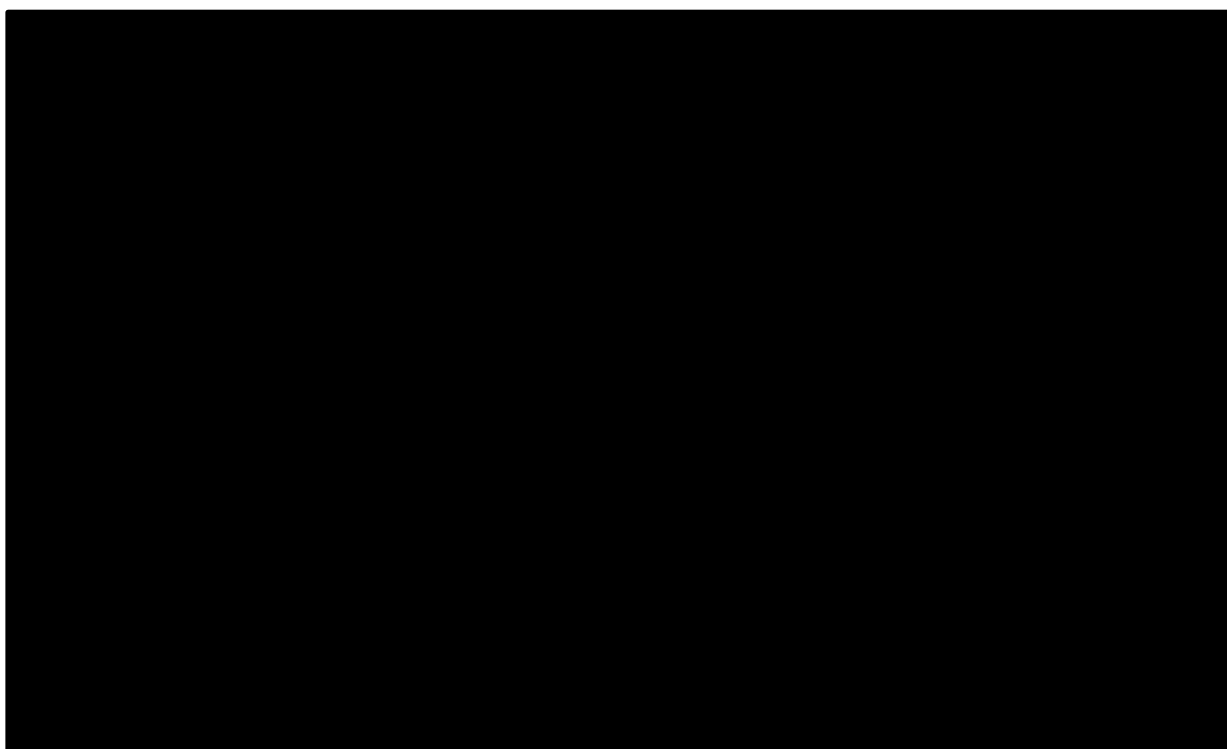
Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.



**Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant bez RSS).**

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	3 069 563	6 033 828
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	■	■
- niwolumab, PLN	■	■
Dodatkowe wydatki, PLN	■	■
- niwolumab, PLN	■	■

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



### 3.9.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

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

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

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na ■ PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

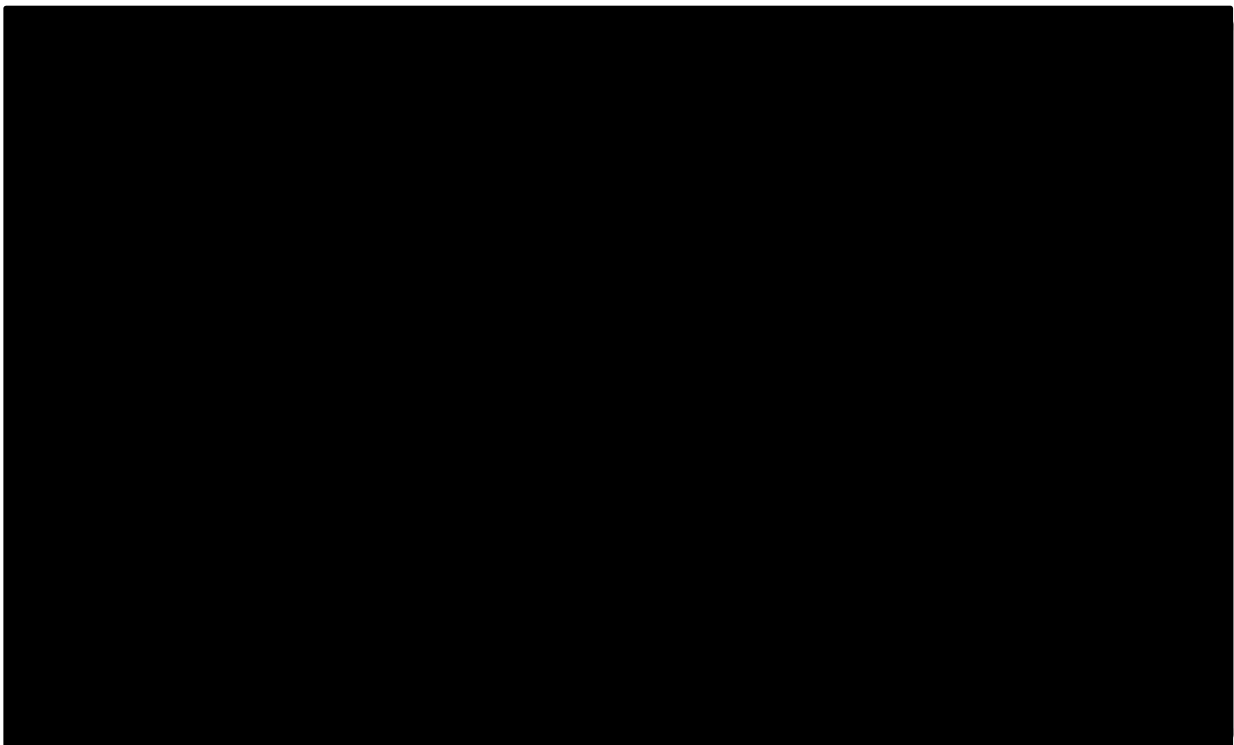
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. ██████████ w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).**

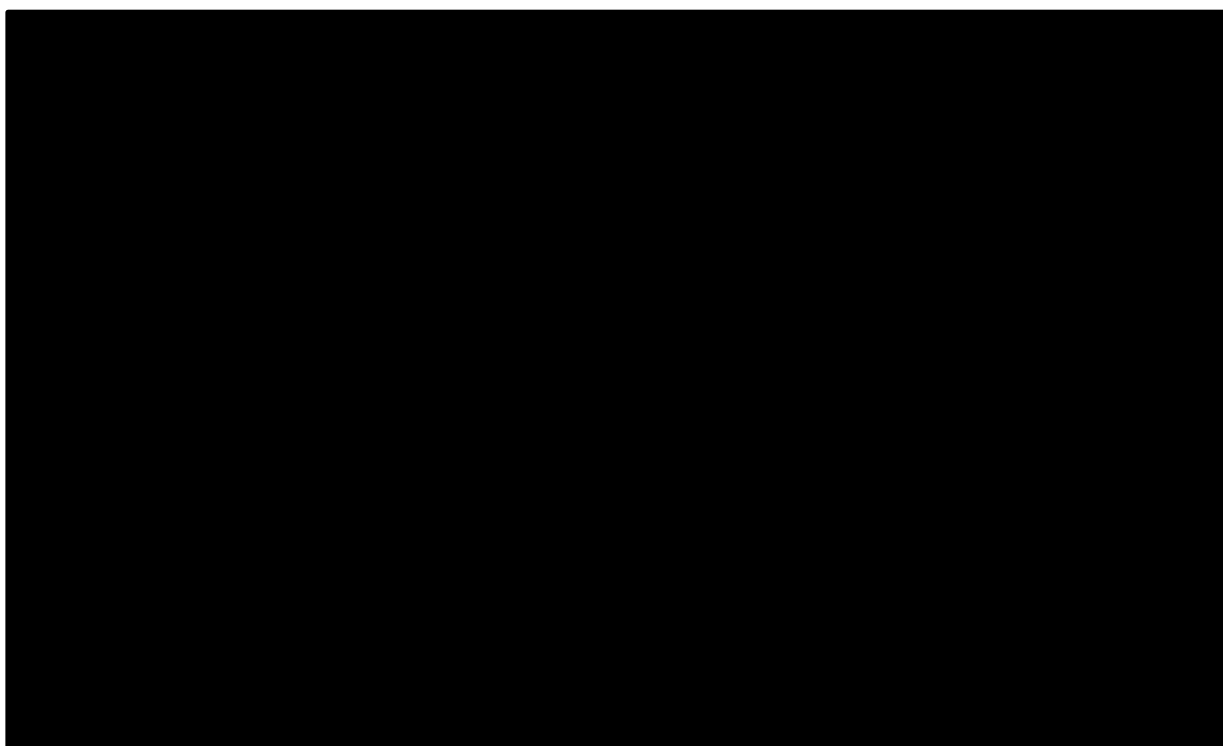
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	2 178 513	4 282 294
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████

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



**Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).**

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	4 032 528	7 926 726
- niwolumab, PLN	0	0
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████
- niwolumab, PLN	██████████	██████████

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

### 3.9.2.2 Analiza wrażliwości

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

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

Przyjęcie perspektywy połączonej (płatnika i chorego; wariant 0) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

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

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

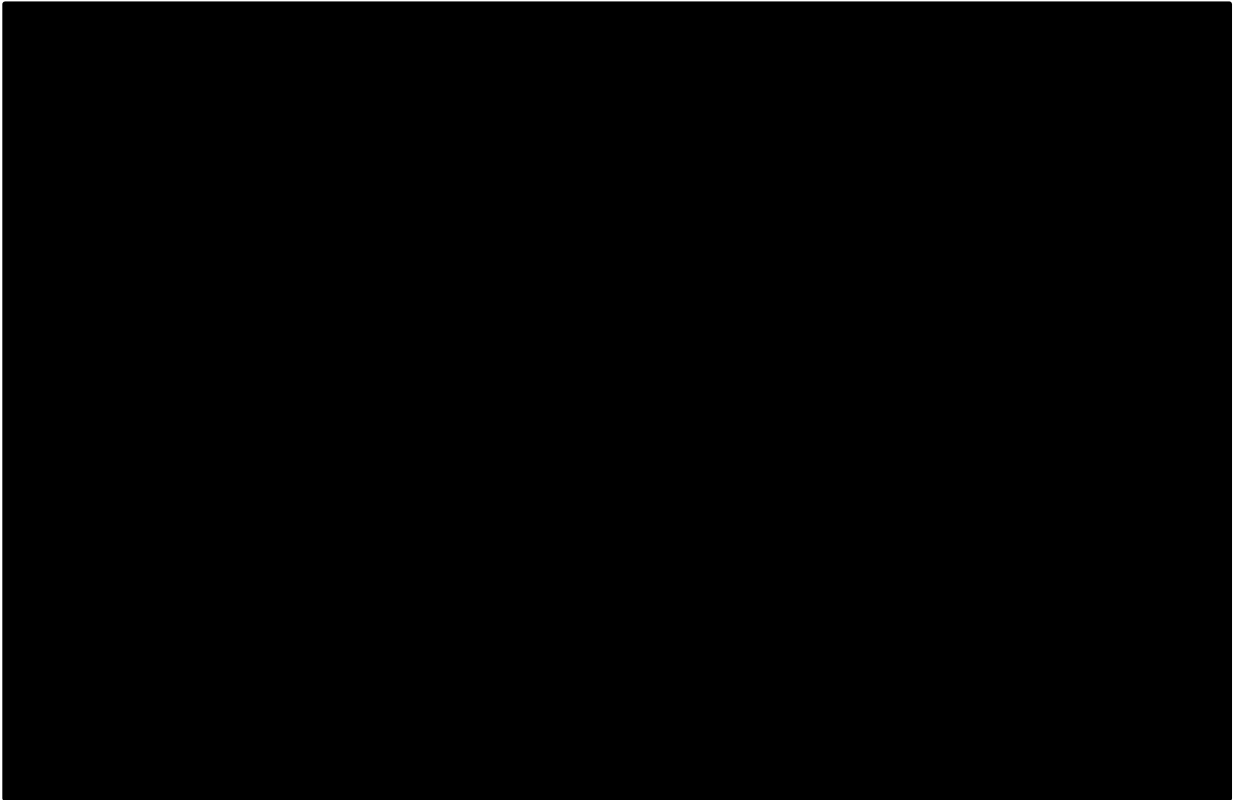
Odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20% również miało znaczący wpływ na wynik analizy ze względu na znaczący koszt allo-SCT naliczany w pierwszym cyklu w ramieniu PC/BSC w modelu ekonomicznym (patrz *Analiza ekonomiczna* – zmniejszenie lub zwiększenie dodatkowego obciążenia budżetu o [REDACTED] w I roku analizy oraz o [REDACTED] w II roku analizy.

Przyjęcie alternatywnych krzywych OS i PFS dla niwolumabu miało wpływ na wynik w II roku analizy – zmiana w zakresie od [REDACTED]

**Tab. 36. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).**

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II 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]

**Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – 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>4</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 na chłoniaka Hodgkina 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: [REDACTED] [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, luty 2017).

## **5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin 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 niemedycejskich i pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia w leczeniu zaawansowanej postaci choroby nowotworowej), a tym samym spodziewany niewielki inkrementalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Treść nowego programu lekowego nie nakłada na personel i środki specyficznych (niestandardowych) wymogów i można zakładać, że wpływ realizacji nowego programu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

## 6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin 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>3</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 (*National Comprehensive Cancer Network 2016*<sup>23</sup>) opcji terapeutycznej oraz możliwości wyboru terapii, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanych schematów leczenia, które mają cechy terapii wspomagających.

Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia. Z punktu widzenia etyki istotne jest zapewnienie pacjentowi dostępu do terapii dającej szansę na wydłużenie jego życia.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego,<sup>3</sup> przy czym liczebność populacji jest bardzo ograniczona, ze względu na pozycjonowanie leku w schemacie leczenia i dostępne badania kliniczne. Powoduje to w pełni zachowaną kontrolę budżetu płatnika publicznego. Należy podkreślić, że niwolumab jest stosowany w zaawansowanym stadium chłoniaka Hodgkina, który ma status choroby rzadkiej i tylko w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia.

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>18</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 chłoniaka Hodgkina 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 (analiza wrażliwości).

W oszacowaniu docelowej populacji chorych przeanalizowano dostępne dane NFZ na temat liczby chorych z rozpoznaniem C81 Opublikowane w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT do zlecenia 114/2015, dane NFZ otrzymane bezpośrednio z centrali NFZ (pismo znak: DGL.4502.248.2016, 2016.9535.LS) oraz publikowane dane przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant".

Dodatkowo wykorzystano odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka Hodgkina, a następnie w drodze konsensu panelu 6 ekspertów.

Przyjęto konserwatywne założenie, że 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 wariacie podstawowym, obciążenia budżetowe -z dużym prawdopodobieństwem są 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. i 2. roku modelu efektywności kosztów (patrz dokument: *Analiza ekonomiczna*<sup>8</sup>). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Ze względu na przyjęcie danych bezpośrednio z modelu ekonomicznego, przyjęto założenie, że struktura terapii PC/BSC będzie taka sama w scenariuszu istniejącym i nowym. Pomimo wskazania przez ekspertów nieznacznych różnic w spodziewanej strukturze przejmowania rynku PC/BSC w I i II roku analizy (patrz dokument: *Analiza problemu decyzyjnego*<sup>22</sup>) to upraszczające założenie, które zwiększa przejrzystość oszacowań nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy. Brak istotnych różnic wynika z wysokiego stopnia przejmowania rynku przez niwolumab w scenariuszu nowym. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w drugim roku analizy, generującym najwyższe koszty (tj. w docelowej strukturze rynku), niwolumab będzie w pełni zastępował istniejącą praktykę – ■■■■■ chorych aktualnie leczonych standardowo będzie korzystało z nowoczesnego leczenia niwolumabem.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 3 polskich ekspertów klinicznych. 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 2-letni horyzont czasowy, zakładając, że będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do liczby chorych którzy mogą być leczeni niwolumabem analizowano scenariusz maksymalny i minimalny. Dodatkowo, niepewność głównych parametrów (masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów) testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na analizowany stan kliniczny, a tym samym spodziewany niewielki inkrementalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

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.

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

Spośród poszczególnych wariantów analizy wrażliwości największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów (zmiana dodatkowych obciążeń budżetowych o [ ] w I roku i o [ ] w II roku analizy).

Odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów oraz przyjęcie alternatywnych krzywych OS i PFS dla niwolumabu również miały znaczący wpływ na szacowane obciążenia budżetowe, jednak zmiany osiągnięte w analizie wrażliwości nie przekroczyły [ ] w I roku i [ ] w II roku analizy.

Główną składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym stanowi koszt zakupu niwolumabu - w wariantcie z RSS i bez RSS stanowi odpowiednio [ ] i [ ] 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] i [REDACTED] odpowiednio w I i II 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 [REDACTED] i zwiększenie o [REDACTED] dodatkowych obciążeń dodatkowych obciążeń budżetowych w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [REDACTED] a największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym średnią masę ciała pacjentów przyjęto na [REDACTED]

Odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów oraz przyjęcie alternatywnych krzywych OS i PFS dla niwolumabu również miały znaczący wpływ na szacowane obciążenia budżetowe, jednak zmiany osiągnięte w analizie wrażliwości nie przekroczyły [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

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 chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego.

Ścisłe 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 dla tych chorych oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów.

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu chłoniaka Hodgkina, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Komisja Europejska zarejestrowała niwolumab w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz po leczeniu preparatem brentuksymab vedotin) 13 października 2016 roku. Niwolumab jest obecnie pierwszym inhibitorem punktu kontrolnego PD-1 stosowanym w nowotworach hematologicznych zarejestrowanym w Unii Europejskiej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała przyspieszoną zgodę na zastosowanie niwolumabu w analizowanym wskazaniu 17 maja 2016 roku, natomiast data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niwolumabu na terenie Unii Europejskiej to 19 czerwca 2015 roku. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2016 roku jako opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina.<sup>23</sup> Brak uwzględnienia niwolumabu w pozostałych wytycznych wynika z faktu, iż jest to relatywnie nowa substancja, która została zarejestrowana w analizowanym wskazaniu w ciągu ostatnich miesięcy.

Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego oraz odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie mają bardzo ograniczony dostęp do nowoczesnej terapii.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rakiem płuca, czerniak, rak nerki). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (*National Comprehensive Cancer Network 201623*), 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 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 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] i [REDACTED] chorych włączanych do programu odpowiednio w I i II roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na **3,07** mln PLN i **6,03** mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin 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 (*National Comprehensive Cancer Network 2016*<sup>23</sup>). 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*”.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do najnowszego i skutecznego leczenia.











## 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 chłoniakiem Hodgkina spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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?

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 chłoniakiem Hodgkina. Dostępne są inne technologie alternatywne o niższej skuteczności.

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 (*National Comprehensive Cancer Network 201623*) 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.

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>9</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	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	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	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	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	0, 3.5, 3.6.1	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej	2, 3.6.5	tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	0, 3.5, 3.9	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.9.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.9.2	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## 11 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	13
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS. ....	13
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.....	14
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.....	17
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.....	17
Tab. 7. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.....	19
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.....	20
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.....	20
Tab. 10. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.....	22
Tab. 11. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.....	22
Tab. 12. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym.....	23
Tab. 13. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana .....	23
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.....	23
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.....	24
Tab. 16. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.....	25
Tab. 17. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	26
Tab. 18. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina. ....	27
Tab. 19. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku. ....	27
Tab. 20. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (dane na podstawie konsensu ekspertów).....	28
Tab. 21. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin – parametry analizy wrażliwości. ....	30
Tab. 22. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	30

Tab. 23. Populacja – podsumowanie oszacowań.....	31
Tab. 24. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	35
Tab. 25. Koszty kolejnych lat terapii w grupie PC/BSC (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.....	37
Tab. 26. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	39
Tab. 27. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	41
Tab. 28. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....	43
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).....	44
Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	45
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	46
Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	47
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant bez RSS).....	49
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	50
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	51
Tab. 36. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	52
Tab. 37. Liczba chorych w poszczególnych cyklach terapii w kolejnych latach analizy.....	62
Tab. 38. Koszty skumulowane w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie PC/BSC (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) – analiza podstawowa.....	64

## 12 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.....	18
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.....	21
Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	25
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza podstawowa (wariant z RSS).....	44
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).....	45
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	46
Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).....	48
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza podstawowa (wariant bez RSS).....	49
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).....	50
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	51
Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).....	53



## **13 Piśmiennictwo**

<sup>1</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>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r.

<sup>3</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)

<sup>4</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 16.02.2017 r.].

<sup>5</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2017.

<sup>6</sup> Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 114/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

<sup>7</sup> Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego Transplantacji Poltransplant.  
[http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2016\\_www.pdf](http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf)

<sup>8</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza ekonomiczna. Warszawa, luty 2017.

<sup>9</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>10</sup> GRETL wersja 2016b. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 30.08.2016 r.].

<sup>11</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 16.02.2017 r.].

<sup>12</sup> Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniak skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_09\\_Czerniak%20skory.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniak%20skory.pdf) [dostęp 16.02.2017 r.].

<sup>13</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.

