

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu
dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym
rakiem urotelialnym miejscowo
zaawansowanym lub z przerzutami po
niepowodzeniu wcześniejszej terapii
opartej na pochodnych platyny

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	9
3 Analiza wpływu na budżet	11
3.1 Źródła danych	12
3.2 Populacja	13
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
3.2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	30
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	34
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	34
3.2.5 Podsumowanie oszczędności populacji	37
3.3 Perspektywa	37
3.4 Horyzont czasowy	38
3.5 Scenariusze	39
3.5.1 Scenariusz istniejący	39
3.5.2 Scenariusz nowy	41
3.6 Parametry	41
3.6.1 Dane kosztowe	42
3.6.2 Dyskontowanie	44
3.6.3 Analiza wrażliwości	44
3.6.4 Podsumowanie założeń i parametrów	46
3.7 Walidacja modelu	47
3.8 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ	48
4 Wyniki	49
4.1 Analiza podstawowa [REDACTED]	49
4.1.1 Scenariusz minimalny i maksymalny	50
4.1.2 Analiza wrażliwości	52
[REDACTED] Analiza uzupełniająca [REDACTED]	54
4.2.1 Scenariusz minimalny i maksymalny	55
4.2.2 Analiza wrażliwości	57
5 Analiza racjonalizacyjna	59
6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	60
7 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	61

8	Ograniczenia i dyskusja	62
9	Podsumowanie i wnioski	65
10	Aneks	66
10.1	Treść ankiety - oszacowanie liczebności populacji docelowej	66
10.2	Treść ankiety - określenie aktualnej praktyki klinicznej	68
10.3	Populacja w kolejnych cyklach analizy	69
10.4	Koszty w kolejnych cyklach analizy	70
10.5	Aspekty etyczne	72
10.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	74
	Spis rysunków	76
	Spis tabel	77
	Bibliografia	80

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mUC	przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
■	■

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną wskazaną przez ekspertów najczęściej stosowanymi (>10% udział w rynku; łączny udział ██████ w schematach lekowych wskazywanych przez ekspertów) terapiami w analizowanym wskazaniu są: ████████████████████, i leki te będą przejmowane przez niwolumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

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 znikomy wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny), nie przeprowadzono dodatkowej analizy dopłat pacjentów do niwolumabu.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych ze stosowaniem aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania niwolumabu (scenariusz nowy).

Struktura i parametry analizy

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu określono na podstawie konsensusu panelu 7 ekspertów klinicznych (wrzesień 2017 r.). Terapie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce oraz przejmowanie rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym, natomiast zużycie zasobów - na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych (Analiza ekonomiczna). Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce zdefiniowano jako stosowanie ████████████████████

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W analizie założono, że

przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia.

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 (Analiza ekonomiczna), gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*) pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej (Analiza kliniczna). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i III roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna). Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyskontowane. Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w związku z czym w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania niwolumabu i chemioterapii ██████████, ██████████, koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia.

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

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

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

██████████
██████████

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak masa i powierzchnia ciała pacjentów, koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów, częstość wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem oraz rozkłady

przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla niwolumabu testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych włączanych do programu lekowego oszacowano na [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach.

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.

[REDAKTOWANE] W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W scenariuszu nowym [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioski

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny jest związane [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2017). Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla leku.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ.2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla oceny interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną wskazaną przez ekspertów najczęściej stosowanymi (>10% udział w rynku; łączny udział █████ w schematach lekowych wskazywanych przez ekspertów) terapiami w analizowanym wskazaniu są:

██████████

██████████

██████████

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 nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny
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 terapiami
scenariusz nowy	finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie niwolumabem
wyniki (O)	dotychczasowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Poziom odpłatności

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy) (Ustawa refundacyjna 2011), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności bezpłatny.

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu

[Redacted]

[Redacted]

Zawartość o pakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3 Analiza wpływu na budżet

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- 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;
- ilościowej prognozy 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa) oraz minimalny i maksymalny;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania.

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla niwolumabu, aktualna praktyka kliniczna i zużycie zasobów

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem wynosiła 7 miesięcy (Sharma 2017)) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto **liczbę zgonów** z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić **przybliżenie** potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu określono na podstawie konsensusu panelu ekspertów klinicznych (wrzesień 2017 r.). W panelu wzięli udział następujący eksperci:

[Redacted list of experts]

Terapie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce oraz przejmowanie rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym (patrz Analiza ekonomiczna). W ankiecie udział wzięli następujący eksperci:

[Redacted list of experts]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zużycie zasobów określono na podstawie opinii następujących ekspertów:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (Analiza ekonomiczna).

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Rozporządzenie MZ 2012) 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, 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. 3.2.1.1);
- 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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab (Opdivo®) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- **Czerniak:**

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

- **Niedrobnokomórkowy rak płuca:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

- **Rak nerkowokomórkowy:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

- **Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*):**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

- **Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*):**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

- **Rak urotelialny:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (ChPL Opdivo).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w poszczególnych wskazaniach.

3.2.1.1 Czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (Dane KRN). 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 1.10.1 (GRETL), 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 1999-2014 przedstawiono poniżej.

Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1423,72	59,9743	23,7389	<0,0001	***
index	101,179	6,2024	16,3129	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	2283,750		Odch. stand. zm. zależnej	494,2192
Suma kwadratów reszt	183116,1		Błąd standardowy reszt	114,3666
Wsp. determ. R-kwadrat	0,950020		Skorygowany R-kwadrat	0,946450
F(1, 13)	266,1122		Wartość p dla testu F	1,67e-10
Logarytm wiarygodności	-97,46531		Kryt. inform: Akaike'a	198,9306
Kryt. bayes. Schwarz	200,4758		Kryt. Hannana-Quinna	199,0097
Autokorel. reszt - rho1	0,205918		Stat. Durbina-Watsona	1,544370

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 548 i 3 650 - patrz poniżej.

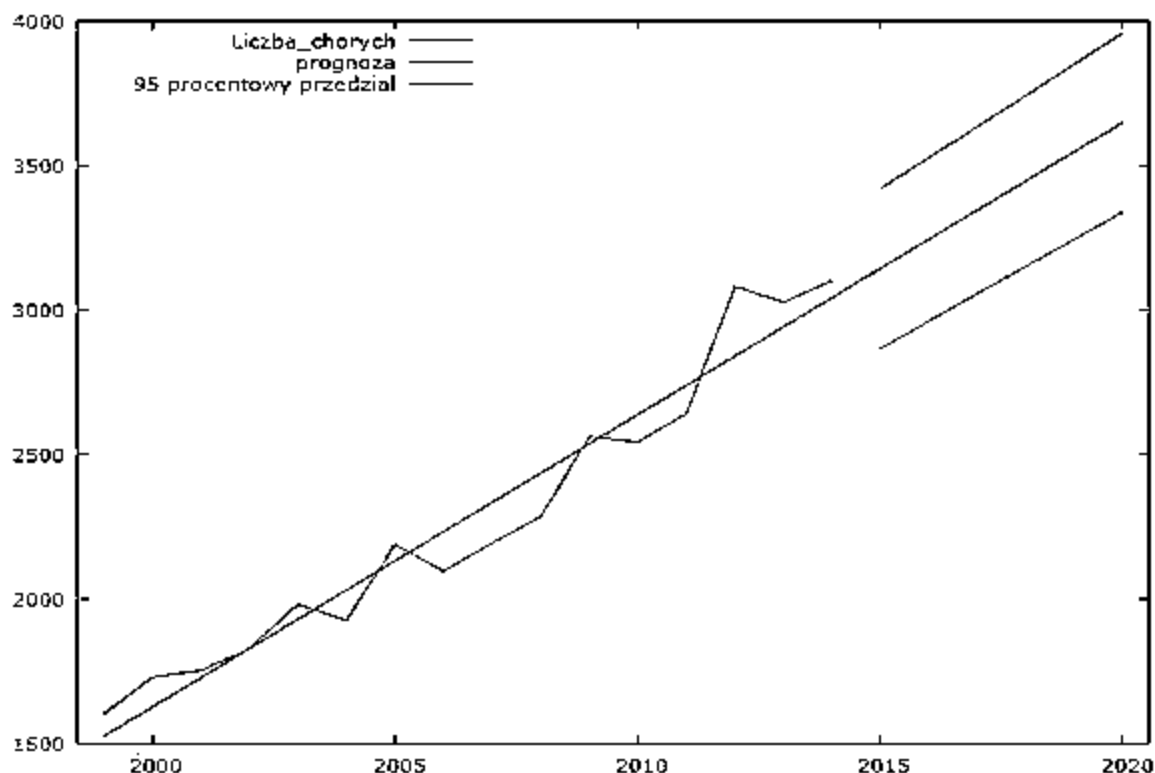
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział
1999	1 602	1 524,90		
2000	1 729	1 626,08		
2001	1 753	1 727,26		

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2002	1 828	1 828,44		
2003	1 982	1 929,62		
2004	1 926	2 030,80		
2005	2 188	2 131,98		
2006	2 096	2 233,16		
2007	2 194	2 334,34		
2008	2 285	2 435,52		
2009	2 562	2 536,70		
2010	2 544	2 637,88		
2011	2 641	2 739,06		
2012	3 081	2 840,24		
2013	3 027	2 941,42		
2014	3 102	3 042,60		
2015		3 143,77	129,138	2 866,80 - 3 420,75
2016		3 244,95	131,792	2 962,29 - 3 527,62
2017		3 346,13	134,679	3 057,28 - 3 634,99
2018		3 447,31	137,785	3 151,79 - 3 742,83
2019		3 548,49	141,096	3 245,87 - 3 851,11
2020		3 649,67	144,597	3 339,54 - 3 959,80

* Dla 95% przedziału ufności, $t(14, 0,025) = 2,145$.

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnio - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2019-2020 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnio - patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnio	Czerniak łącznie
2019	3 548	351	3 899
2020	3 650	361	4 011

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (PTOK 2013 czerniak) 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 (Kuciel-Lisieska 2007);

- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2013 czerniak, Ługowska 2012);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2013 czerniak, Ługowska 2012);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u [REDACTED] pacjentów [REDACTED].

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

Rok	Czerniak skóry	Możliwość określenia stadium	Stadium III nieoperacyjne	Stadium IV nieoperacyjne	Rozwój stadium I i II	Łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnym przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych (Kuciel-Lisieska 2007);
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 50%, z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (Ługowska 2012, Rogers 1998);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 20%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (Rogers 1998);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią u [REDACTED] pacjentów [REDACTED].

Tab. 9. 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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak pozaskórny	Łącznie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1.2 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 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (Dane KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych}_t = B_0 + B_1(\text{ROK}_t)$$

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 1999-2014 przedstawiono poniżej.

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	19319,7	260,242	74,2372	<0,0001	***
index	132,041	26,9136	4,9061	0,0002	***

Średn. aryt. zm. zależnej	20442,00		Odch. stand. zm. zależnej	790,6001
Suma kwadratów reszt	3447871		Błąd standardowy reszt	496,2626
Wsp. determ. R-kwadrat	0,632256		Skorygowany R-kwadrat	0,605988
F(1, 13)	24,06992		Wartość p dla testu F	0,000232
Logarytm wiarygodności	-120,9484		Kryt. inform. Akaike'a	245,8969
Kryt. bayes. Schwarz	247,4421		Kryt. Hannana-Quinna	245,9760
Autokorel. reszt - rho1	0,388033		Stat. Durbin-Watsona	1,169265

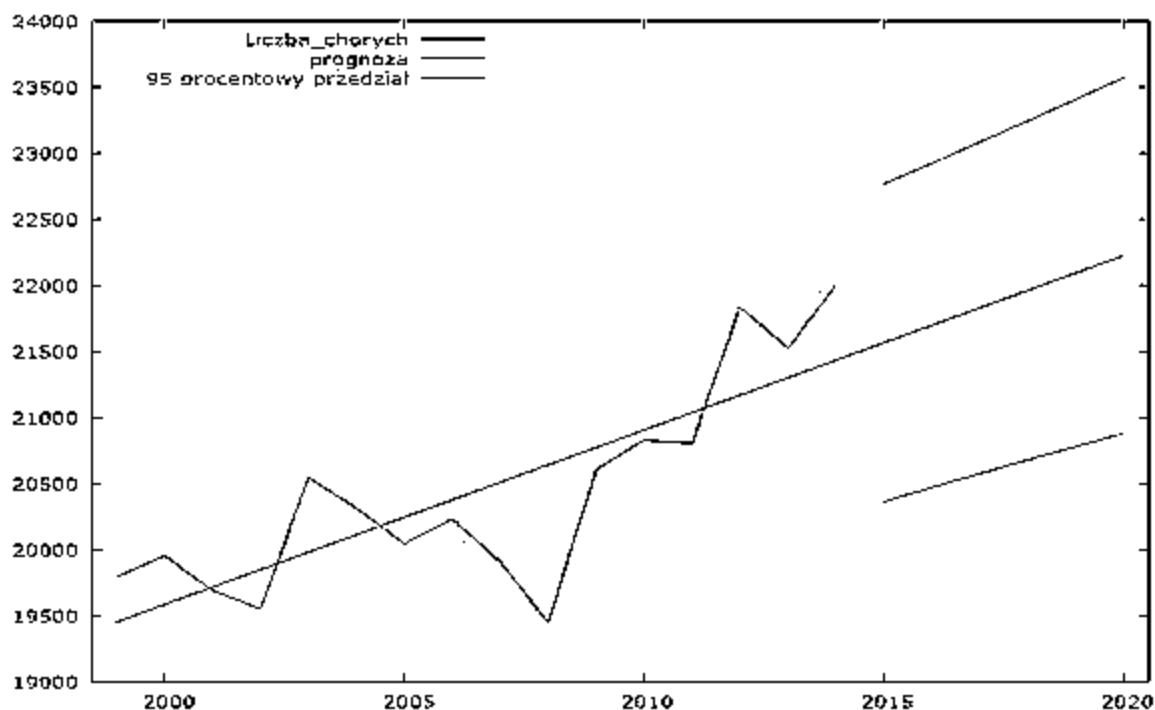
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II, roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 093 i 22 225 - patrz poniżej.

Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	19 792	19 451,69		
2000	19 952	19 583,73		
2001	19 692	19 715,77		
2002	19 550	19 847,81		
2003	20 543	19 979,86		
2004	20 314	20 111,90		
2005	20 044	20 243,94		
2006	20 230	20 375,98		
2007	19 909	20 508,02		
2008	19 448	20 640,06		
2009	20 603	20 772,10		
2010	20 830	20 904,14		
2011	20 804	21 036,19		
2012	21 836	21 168,23		
2013	21 523	21 300,27		
2014	22 002	21 432,31		
2015		21 564,35	560,359	20362,5 - 22766,2
2016		21 696,39	571,875	20469,8 - 22922,9
2017		21 828,43	584,404	20575,0 - 23081,9
2018		21 960,47	597,882	20678,1 - 23242,8
2019		22 092,51	612,248	20779,4 - 23405,7
2020		22 224,56	627,439	20878,8 - 23570,3

* Dla 95% przedziału ufności, $t(14, 0,025) = 2,145$.

Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.



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

Dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”.

Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.

Parametr	2019	2020*
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	22 093	22 225
% pacjentów z NDRP	85%*	
[czarna kolumna]	[czarna kolumna]	[czarna kolumna]
[czarna kolumna]	[czarna kolumna]	[czarna kolumna]
[czarna kolumna]	[czarna kolumna]	[czarna kolumna]
[czarna kolumna]	[czarna kolumna]	[czarna kolumna]

* wartości zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”; ** konsensus ekspertów.

W związku z powyższym, łączna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi ████████ chorych w I i II roku analizy.

3.2.1.3 Rak nerkowo komórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (Dane KRN). 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 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

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 1999-2014 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 1999-2014.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	3147,68	103,038	30,5487	<0,0001	***
index	109,362	10,6559	10,2630	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	4077,250		Odch. stand. zm. zależnej	554,1896
Suma kwadratów reszt	540492,5		Błąd standardowy reszt	196,4856
Wsp. determ. R-kwadrat	0,882677		Skorygowany R-kwadrat	0,874297
F(1, 13)	105,3291		Wartość p dla testu F	6,77e-08
Logarytm wiarygodności	-106,1242		Kryt. inform. Akaike'a	216,2484
Kryt. bayes. Schwarz	217,7936		Kryt. Hannana-Quinna	216,3275
Autokorel. reszt - rho1	0,512979		Stat. Durbina-Watsona	0,898636

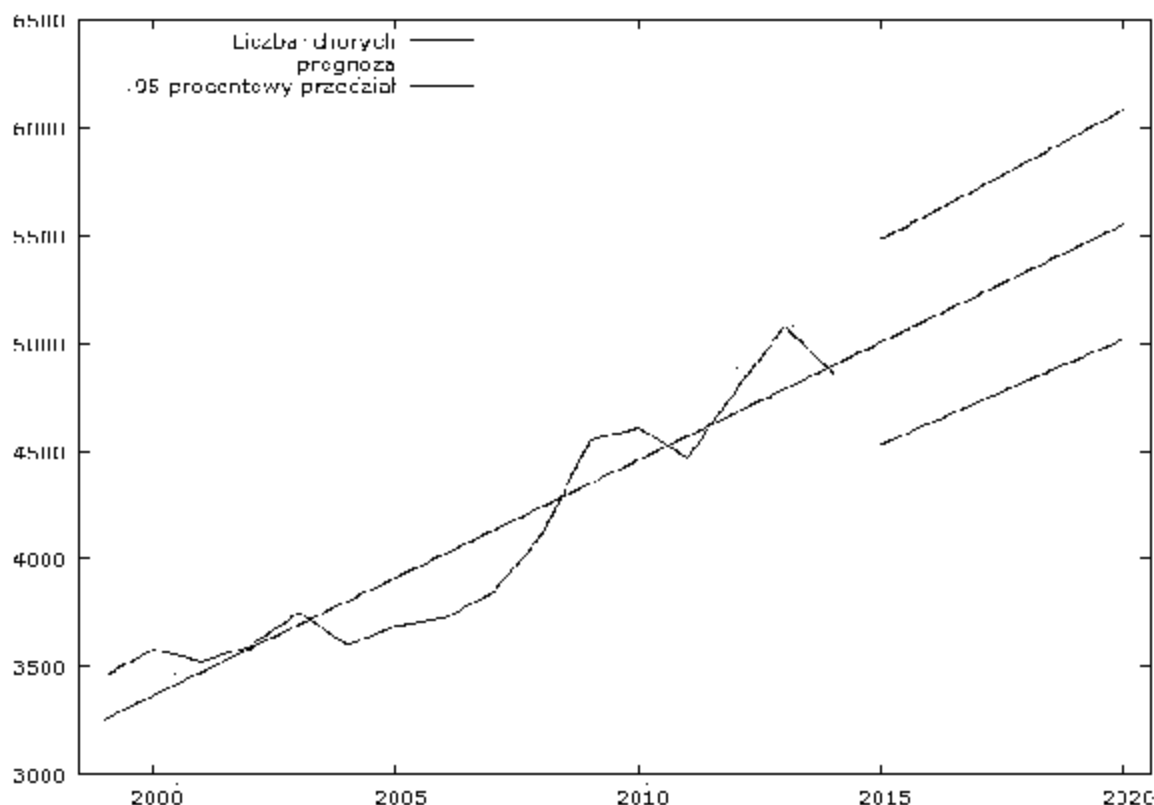
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 444 i 5 554 - patrz poniżej.

Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	3 459	3 257,04		
2000	3 580	3 366,40		
2001	3 526	3 475,76		
2002	3 594	3 585,12		
2003	3 753	3 694,48		
2004	3 600	3 803,85		
2005	3 689	3 913,21		
2006	3 726	4 022,57		
2007	3 844	4 131,93		
2008	4 111	4 241,29		
2009	4 553	4 350,65		
2010	4 607	4 460,02		
2011	4 471	4 569,38		
2012	4 783	4 678,74		
2013	5 078	4 788,10		
2014	4 862	4 897,46		
2015		5 006,82	221,864	4 530,98 - 5 482,67
2016		5 116,19	226,423	4 630,56 - 5 601,82
2017		5 225,55	231,383	4 729,28 - 5 721,82
2018		5 334,91	236,720	4 827,20 - 5 842,62
2019		5 444,27	242,408	4 924,36 - 5 964,19
2020		5 553,63	248,423	5 020,82 - 6 086,45

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

Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.



Zgodnie z danymi KRN ok. 55% chorych z rakiem nerki ma postać zaawansowaną w momencie diagnozy (KRN nowotwory nerki). 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
Liczba dorosłych chorych z rakiem nerki (C64) - KRN	5 444	5 554
% 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	749	764

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniejszym leczeniu obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **749 i 764 chorych** odpowiednio w I i II roku analizy.

3.2.1.4 Chłoniak Hodgkina

Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina z dostępnych źródeł przedstawiono w poniższej tabeli.

Najniższą liczbę przeszczepów raportowano na podstawie danych NFZ w Analizie weryfikacyjnej dla brentuksymabu (AWA Adcetris 2015). 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 bezpośrednio są bardziej wiarygodne i zbliżone do tych raportowanych przez Poltransplant (Poltransplant).

Tab. 17. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bez pośrednie)	Dane NFZ z AWA Adcetris® 2015*
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 (Poltransplant) 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 - patrz poniższa tabela.

Tab. 18. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

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

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

Tab. 19. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu bréntuksymabem ve dotin (dane na podstawie konsensu ekspertów).

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych z chłoniakiem Hodgkiną (dane NFZ z AWA Adcetris 2015; ICD-10: 81)	ok. 600	
Liczba chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep szpiku	105	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [Redacted] **pacjentów** odpowiednio w I i II roku analizy.

3.2.1.5 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2014 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie (Dane KRN). 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 1.10.1 (GRETl), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

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 1999-2014 przedstawiono poniżej.

Tab. 20. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	5552,55	107,053	51,8672	<0,0001	***
index	57,5235	11,0712	5,1958	0,0001	***

Średn.aryt.zm.zależnej	6041,500		Odch.stand.zm.zależnej	337,4892
Suma kwadratów reszt	583438,8		Błąd standardowy reszt	204,1426
Wsp. determ. R-kwadrat	0,658505		Skorygowany R-kwadrat	0,634112
F(1, 13)	26,99620		Wartość p dla testu F	0,000136
Logarytm wiarygodności	-106,7359		Kryt. inform. Akaike'a	217,4717
Kryt. bayes. Schwarz	219,0169		Kryt. Hannana-Quinna	217,5509
Autokorel.reszt - rho1	0,329486		Stat. Durbina-Watsona	1,120375

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 6 761 i 6 818 - patrz poniżej.

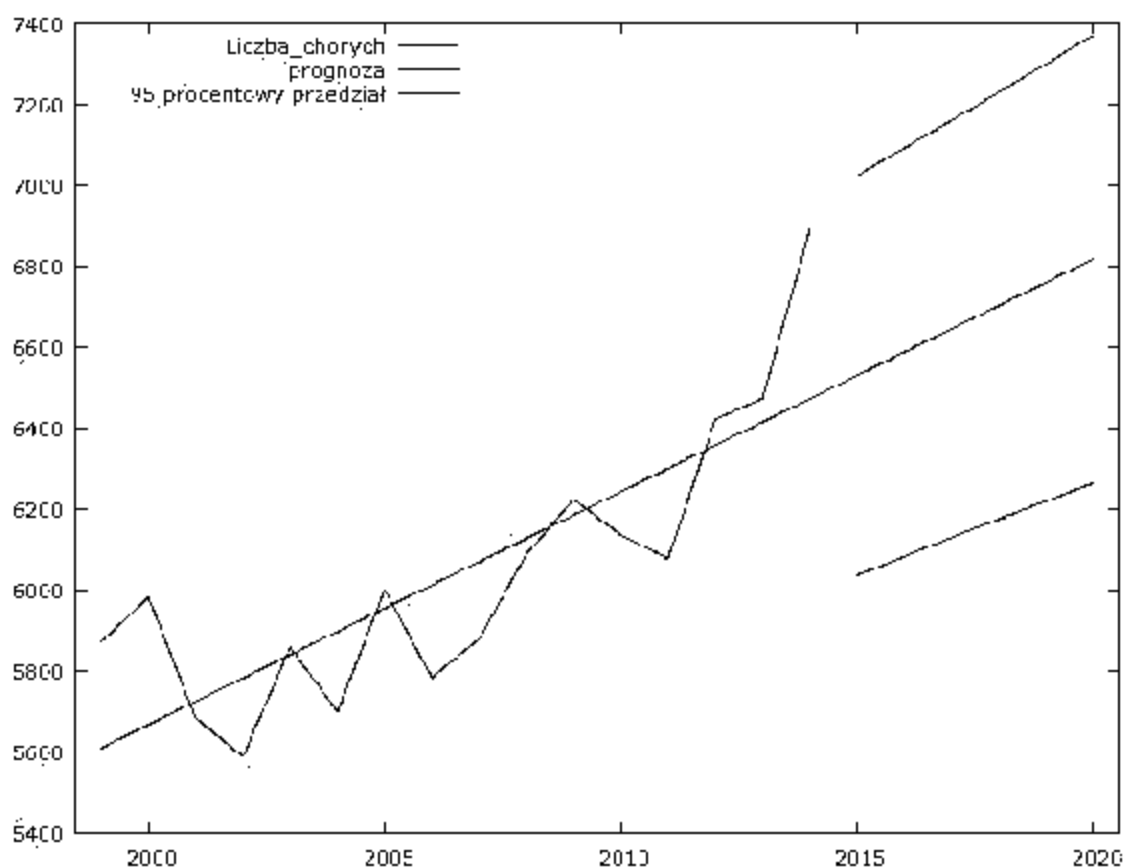
Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział
1999	5 873	5 610,07		
2000	5 982	5 667,60		
2001	5 684	5 725,12		
2002	5 589	5 782,64		
2003	5 858	5 840,17		
2004	5 700	5 897,69		
2005	6 000	5 955,21		
2006	5 784	6 012,74		
2007	5 880	6 070,26		
2008	6 088	6 127,79		
2009	6 225	6 185,31		
2010	6 136	6 242,83		
2011	6 078	6 300,36		
2012	6 422	6 357,88		
2013	6 474	6 415,40		
2014	6 891	6 472,93		
2015		6 530,45	230,509	6036,06 - 7024,84
2016		6 587,97	235,246	6083,42 - 7092,53
2017		6 645,50	240,400	6129,89 - 7161,10

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
2018		6 703,02	245,945	6 175,52 - 7 230,52
2019		6 760,54	251,854	6 220,37 - 7 300,72
2020		6 818,07	258,104	6 264,49 - 7 371,64

* Dla 95% przedziału ufnosci, $t(14, 0,025) = 2,145$.

Ryc. 4. Liczba chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.



Raki płaskonabłonkowe stanowią ok. 90% przypadków raka głowy i szyi (KRN nowotwory głowy i szyi, P-TOK 2013 nowotwory głowy i szyi).

Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych odsetki dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny przyjęto jak w przypadku raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.2.2).

Tab. 22. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

	2019	2020
LICZBA chorych z rakiem głowy i szyi	6 761	6 818
Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	90%	
LICZBA chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	6 085	6 136

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem głowy i szyi, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [redacted] **pacjentów** **odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.2.1.6 Rak urotelialny

Populację wszystkich pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przedstawiono w rozdz. 3.2.1.7.

3.2.1.7 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **6 237 i 6 329 pacjentów** **odpowiednio w I i II roku analizy** (łącznie z populacją docelową, wskazaną we wniosku - patrz rozdz. 3.2.1.7).

Tab. 23. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
Czerniak	[redacted]	[redacted]
NDRP	[redacted]	[redacted]
Rak nerki	749	764

Parametr	I rok	II rok
Chłoniak Hodgkina	■	■
Rak głowy i szyi	■	■
Rak urotelialny (patrz rozdz. 3.2.1.7)	■	■
Łącznie:	■	■

3.2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (Dane KRN) zachorowania na raka pęcherza moczowego stanowią 96% zachorowań na wszystkie raki urotelialne (patrz poniższa tabela). Z tego względu w celu oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu uwzględniono populację chorych z rakiem pęcherza, a następnie zastosowano korektę (+4%) dla pozostałych lokalizacji.

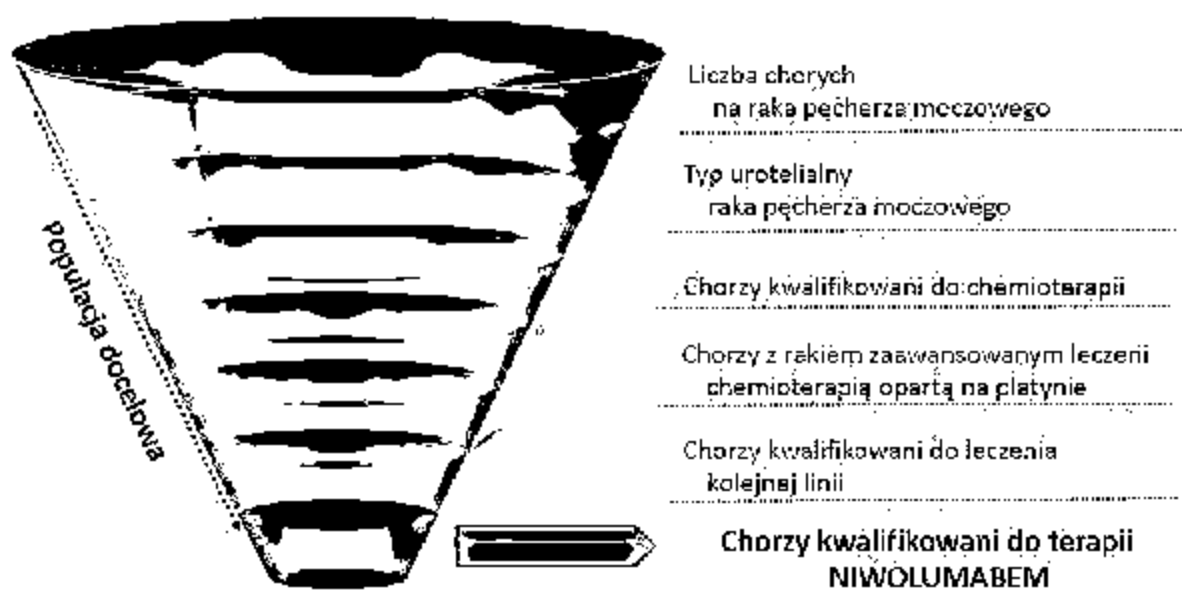
Tab. 24. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (Dane KRN).

Raki urotelialne	ICD ¹⁰	Odsetek zachorowań	Zachorowania	Zgony*	Zgony z typem urotelialnym
Miedniczka nerkowa	C65	2%	246	92	83
Moczowód	C66	1%	131	48	43
Pęcherz moczowy	C67	96%	6 677	3 423	3 252
Cewka moczowa	C68*	1%	27	56	28

* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu.

Ryc. 5. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu dla raka pęcherza.



TŁO EPIDEMIOLOGICZNE:

1. W KRN w 2014 r. raportowano **6 704 nowych przypadków** zachorowania na raka pęcherza moczowego.
2. W KRN w 2014 r. raportowano **3 423 zgonów** z powodu raka pęcherza moczowego.
3. Wg danych NFZ w 2014 było **49 620 chorych** z rozpoznaniem zasadniczym C67 (rak pęcherza moczowego).
4. Wg różnych źródeł rak urotelialny może stanowić **do 95%** przypadków raka pęcherza moczowego.

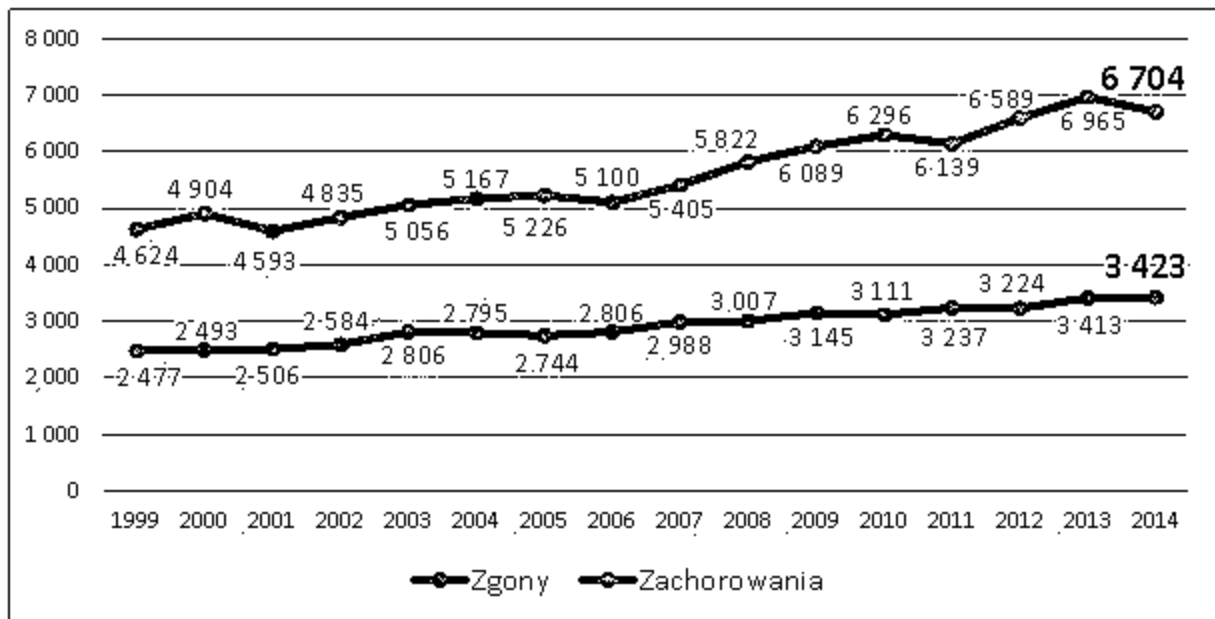
Założenie do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem wynosiła 7 miesięcy (Sharma 2017)) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto **liczbę zgonów** z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (Dane KRN).

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić **przybliżenie** potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

Na poniższym rysunku przedstawiono liczbę zgonów i zachorowań na raka pęcherza moczowego zgodnie z danymi KRN (Dane KRN).

Ryc. 6. Zgony i zachorowania na raka pęcherza moczowego zgodnie z danymi KRN.



We wrześniu 2017 roku zorganizowano panel ekspertów mający na celu określenie konsensusu dotyczącego liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu. W panelu wzięli udział następujący eksperci:

[Redacted list of experts]

Dane uzyskane w ramach konsensusu ekspertów dotyczącego liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 26. Hipotetyczna maksymalna populacja docelowa dla niwolumabu (potencjał rynku).

	I:rok	II:rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -j0 C43).

Zgodnie z najnowszymi danymi NFZ (okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2017 r.) od początku roku do końca II kwartału 2017 roku **260 chorych** było leczonych niwolumabem w ramach programu lekowego B.59 (Uchwała Rady NFZ Nr 18/2017/III).

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

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

W analizie podstawowej potencjał rynku oszacowano na podstawie Konsensusu ekspertów

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono hipotetyczną maksymalną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) po uwzględnieniu ekstrapolacji liniowej danych KRN (Dane KRN) dotyczących liczby

zgonów z powodu raka pęcherza moczowego [REDACTED]

Tab. 27. Potencjał rynku dla niwolumabu.

	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przejmowanie rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród następujących ekspertów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Opinie ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 28. Opinie poszczególnych ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach.

	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie podstawowej przejmowanie rynku przez niwolumab przyjęto na poziomie [REDACTED]. W scenariuszu minimalnym przyjęto odpowiednio [REDACTED] natomiast w scenariuszu maksymalnym - [REDACTED].

Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono poniżej.

Tab. 29. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I rok	II rok

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 3.2.1-3.2.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	■	■	Rozdz. 3.2.1
- czerniak	■	■	
- niedrobnokomórkowy rak płuca	■	■	
- rak nerkowokomórkowy	749	764	
- klasyczny chłoniak Hodgkina	■	■	
- płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	■	■	
- rak urotelialny	■	■	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdz. 3.2.1.1
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	260†		Rozdz. 3.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa	■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	■	■	Rozdz. 3.2.4

3.3 Perspektywa

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* 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 publicznego 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. (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. 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.

Ze względu na wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny), nie przeprowadzono dodatkowej analizy dopłat pacjentów do niwolumabu.

3.4 Horyzont czasowy

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 (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. 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 (AOTMiT 2016).

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2019.

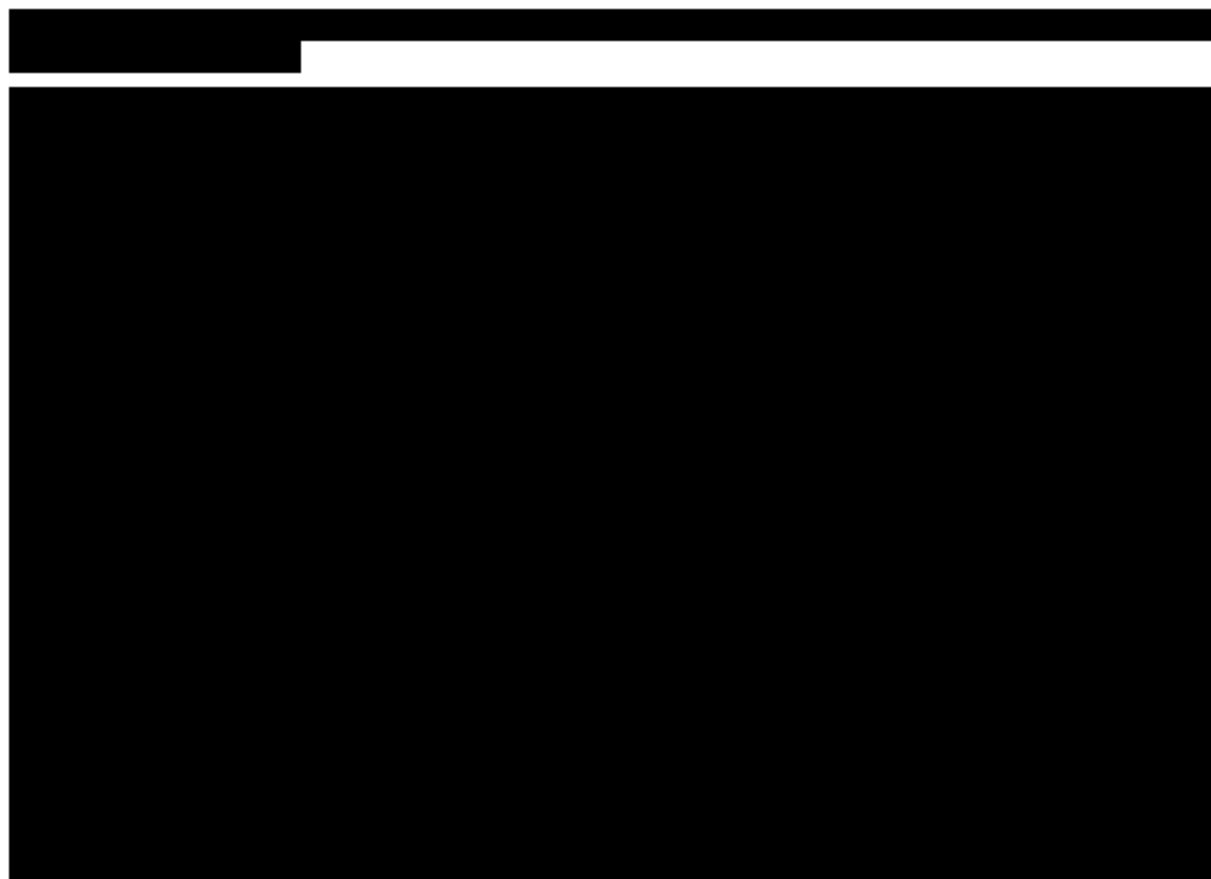
3.5 Scenariusze

3.5.1 Scenariusz istniejący

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce została określona na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym. W ankiecie udział wzięli następujący eksperci:

[Redacted text block containing names of 5 clinical experts]

Na poniższym rysunku przedstawiono terapie aktualnie stosowane w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.



W analizie wpływu na budżet uwzględniono terapie stosowane najczęściej (>10%). Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną wskazaną przez ekspertów najczęściej stosowanymi (>10% udział w rynku; łączny udział █████ w schematach lekowych wskazywanych przez ekspertów) terapiami w analizowanym wskazaniu są:

- ██████████
- ██████████
- ██████████

Udział poszczególnych terapii przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 31. Przyjęty w analizie udział poszczególnych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce.

	Udział%
██████████	████
██████████	████
██████████	████

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce zdefiniowano jako: [REDACTED]

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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 **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W analizie założono, że przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

3.6 Parametry

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej (Analiza kliniczna).

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna).

Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyktowane.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

3.6.1 Dane kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponoszą w Polsce NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniach dla niwolumabu wynosiła 66 lat i 65,5 roku), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania niwolumabu i chemioterapii [REDAKTOWANE], koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 włączono jedynie do stanu przed progresją choroby i założono, że będą powodować jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. 1 miesiąc).

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 (Analiza ekonomiczna) oraz w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 1 miesiąc (30,4 dnia; 365/12 dni). Przyjęto, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 12 cykli (łącznie 365 dni).

Tab. 32. Koszty włączone do analizy.

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ, pacjent
Koszty zakupu leków (PLN/podanie)		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków (PLN/podanie):		
Niwolumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty przed progresją (PLN):		
Koszt jednorazowy niwolumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Lék	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Koszt miesięczny niwolumab		
Koszty chemioterapii stosowane j. po progresji (PLN/cykl)		
Chemioterapia po leczeniu niwolumabem		
Chemioterapia po leczeniu komparatorem		
Koszty po progresji (PLN)		
Koszt miesięczny po progresji		
Koszty o pieki końca życia (PLN)		
Koszt opieki końca życia (jednorazowy)		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN/zdarzenie)		
Zaparcie		
Gorączka neutropeniczna		
Neutropenia		
Ból brzucha		
Anemia		
Leukoplakia		
Nudności i wymioty		
Trombocytopenia		
Astenia		
Biegunka		

Tab. 33. Koszty kolejnych lat terapii w grupie aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) - analiza podstawowa.

	Aktualna praktyka kliniczna	Niwolumab	Niwolumab - koszt leku
1. rok			
2. rok			
1. rok			
2. rok			
1. rok			
2. rok			

	Aktualna praktyka kliniczna	Niwolumab	Niwolumab - koszt leku
1. rok			
2. rok			

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 (AOTMiT 2016).

3.6.3 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmianę następujących parametrów:

- masa ciała pacjentów,
- powierzchnia ciała pacjentów,
- koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów;
- częstość wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem;
- alternatywne rozkłady przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*).

Inne parametry ze względu na brak istotnego wpływu na koszty ponoszone w ciągu 2 pierwszych lat analizy (Analiza ekonomiczna) 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.

Tab. 34. Opis scenariuszy analizy 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
1	perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT	wspólna (NFZ i chorego)	Wytyczne AOTMiT
2A	masa ciała pacjentów	72,5 kg	średnia w badaniu CA209275	+10%	założenie
2B				-10%	
3A	powierzchnia ciała pacjentów	1,8 m ²	średnia w badaniu CA209275	+10%	założenie
3B				-10%	
4A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	+20%	założenie
4B				-20%	
5	rozkład OS	model o parametrach P1=0 i P2=-0,5	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	model o parametrach P1=0 i P2=0	najlepsze dopasowanie
6	rozkład PFS	model o parametrach P1=0 i P2=-1	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	model Weibulla o parametrach P1=0	gorsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność
7	częstość wykonywania badań obrazowych	██████████	opinia ekspertów	co 12 tyg.	założenie

3.6.4 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu oszacowano na podstawie konsensusu ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym;
- ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem wynosiła 7 miesięcy (Sharma 2017)) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (Dane KRN). Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.
- 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 miesięcznych cyklach (1/12 docelowej liczby chorych);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie wybrane terapie (scenariusz istniejący; ██████████);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania niwolumabu pacjenci będą leczeni niwolumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), a przejmowanie rynku nastąpi z rynku terapii uwzględnionych w ramach scenariusza istniejącego;
- 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 niwolumabu i chemioterapii (██████████), koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia;

██████████
██████████
Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w rozdz. 3.2.4 (liczebność populacji) oraz 3.6.1 (koszty).

3.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, w celu sprawdzenia, czy kierunki zmian wyników są 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 (Rozporządzenie MZ 2012).

Po uwzględnieniu ekstrapolacji liniowej danych KRN (Dane KRN) dotyczących liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego oraz konsensusu panelu ekspertów liczebność docelowej populacji chorych w 2017 r. oszacowano na [REDACTED]. Na podstawie wyników modelu ekonomicznego roczny koszt terapii w pierwszym roku w grupie aktualnie stosowanych schematów leczenia z perspektywy NFZ w analizowanej populacji wynosi [REDACTED].

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 terapii stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej [REDACTED], monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty leków i monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki końca życia oszacowano na [REDACTED].

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

	Populacja	Koszty, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Wyniki

4.1 Analiza podstawowa

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

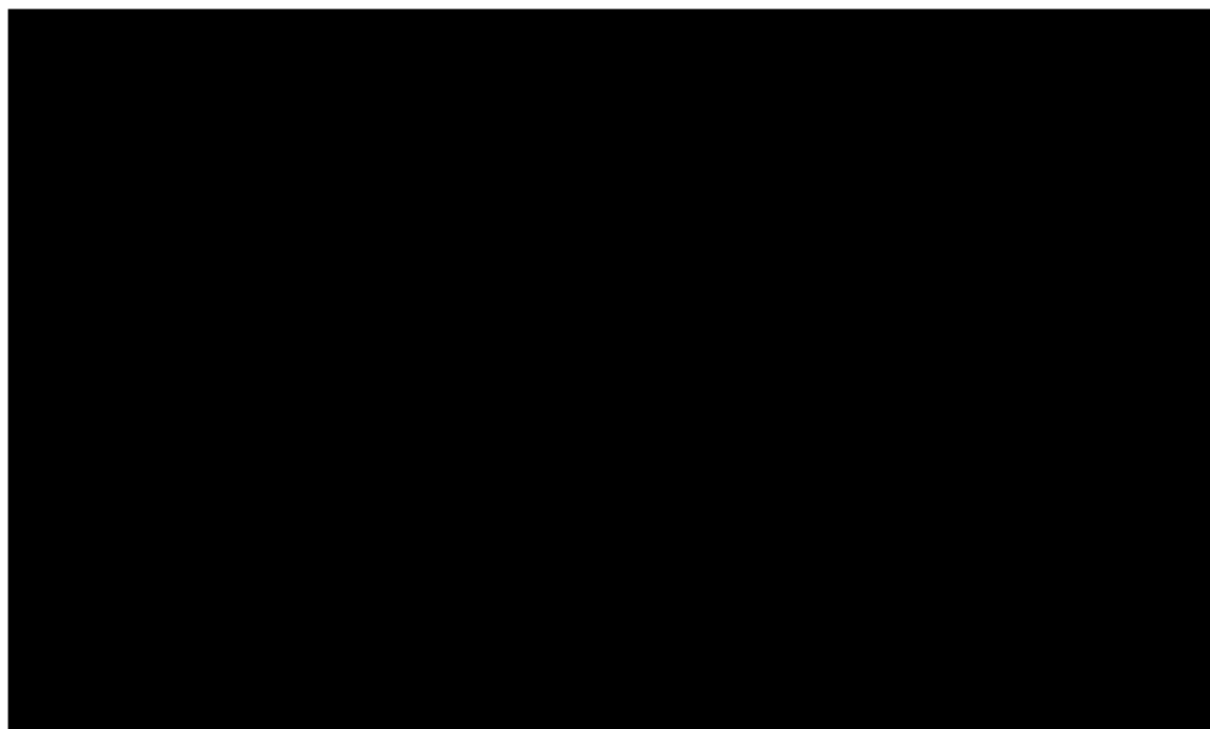
[REDACTED]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa

	I rok:	II rok:
Scenariusz istniejący, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Obciążenia budżetowe, PLN		
- niwolumab, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa



4.1.1 Scenariusz minimalny i maksymalny

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



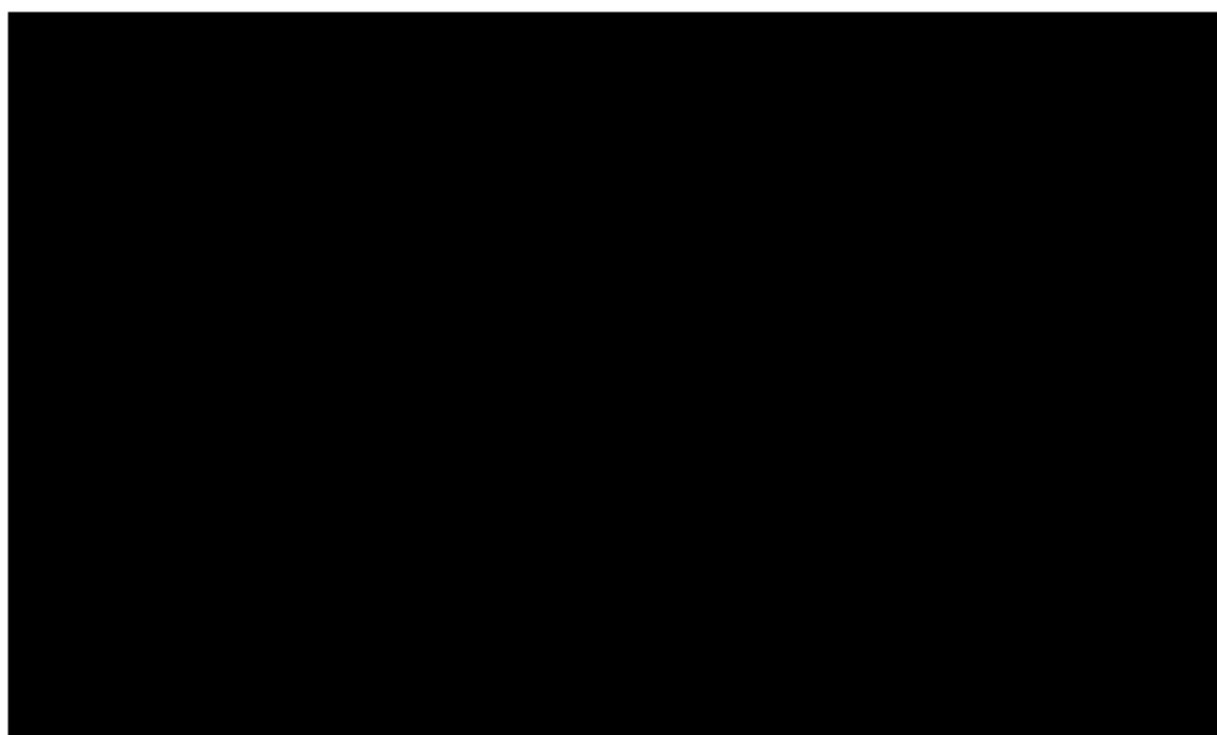
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio [redacted].

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny ██████████

	I rok	II rok
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

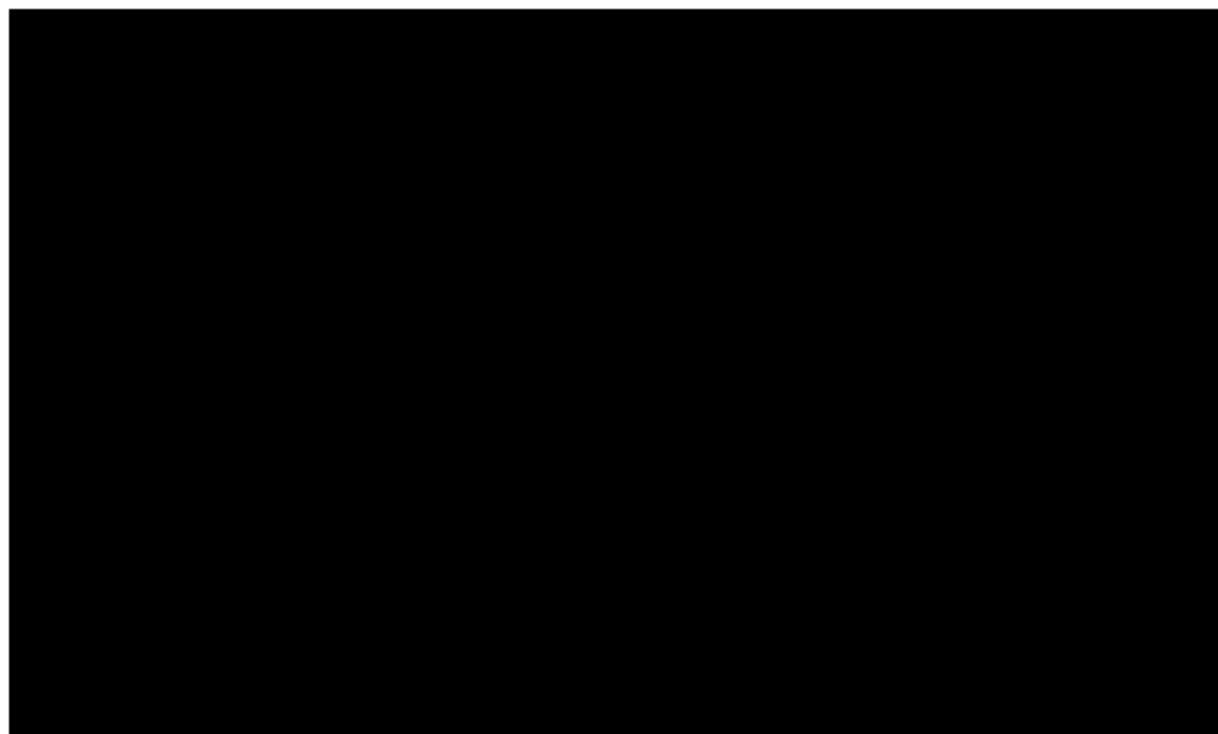
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny ██████████



Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny ██████████

	I rok	II rok
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny [REDACTED]



4.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.3. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych związane jest z [REDACTED]

Przyjęcie perspektywy wspólnej (płatnika i chorego; wariant 1) nie zmieniło istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Największy wpływ na oszacowania w miało: [REDACTED]

W I roku analizy [REDACTED]

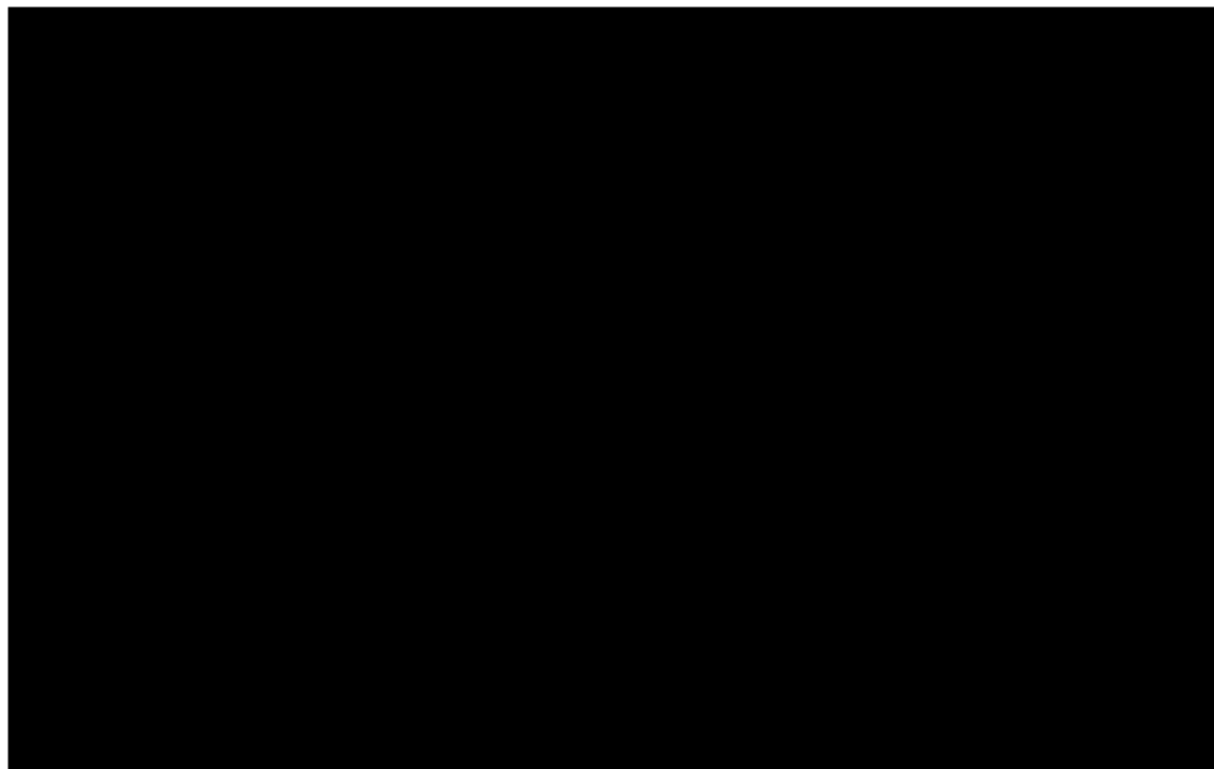
W II roku analizy [REDACTED]

Zmiany pozostałych parametrów (odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20%, przyjęcie częstości wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem co 12 tygodni, odchylenie powierzchni ciała chorych o 10%, alternatywny rozkład OS)

Tab. 39. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości

Wariant	I rok; PLN	Zmiana vs BC	II rok; PLN	Zmiana vs BC

Ryc. 12. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości



4.2 Analiza uzupełniająca [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

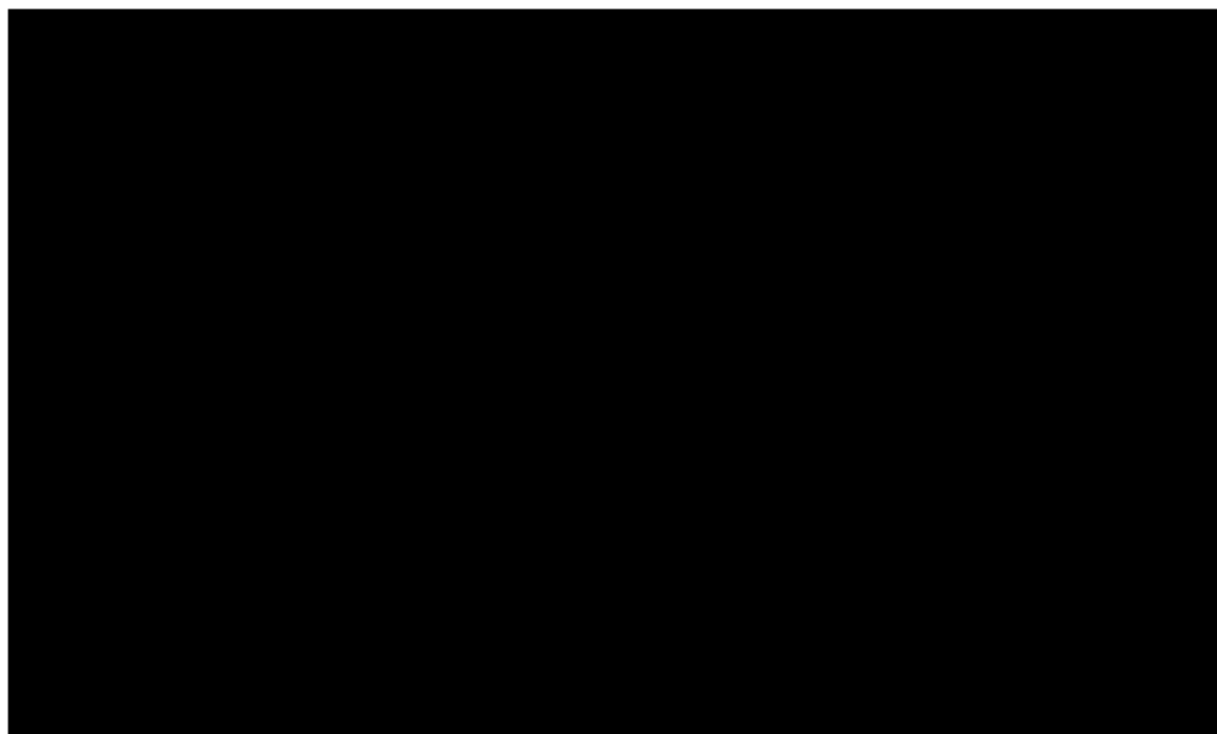
[REDACTED]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca [REDACTED]

	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca [REDACTED]



4.2.1 Scenariusz minimalny i maksymalny

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

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

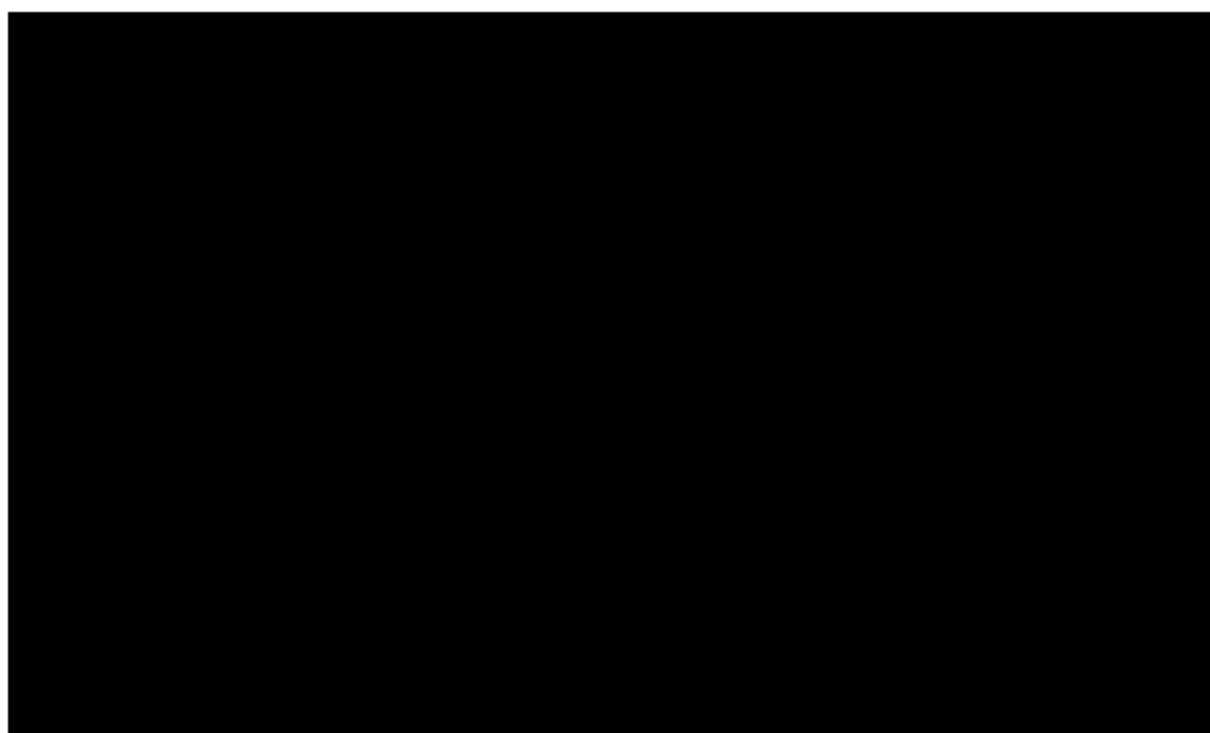
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio [REDACTED]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 41. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny

	I rok	II rok

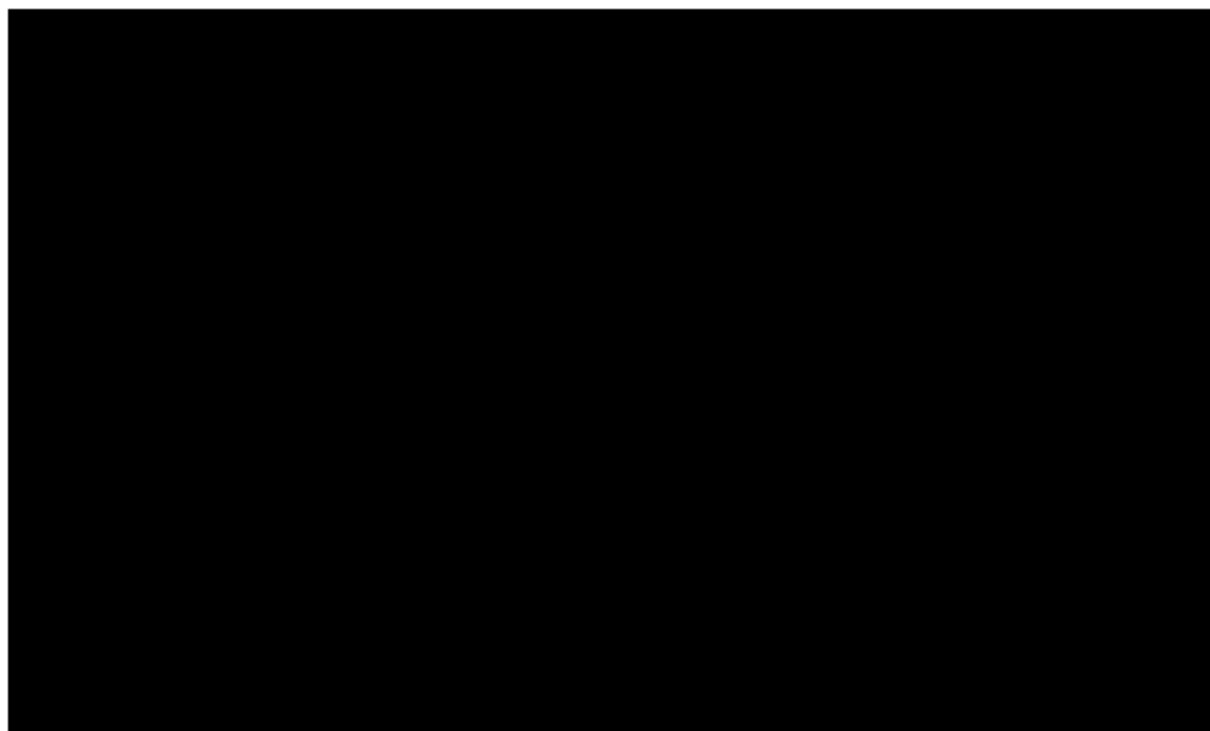
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny



Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny

	I rok	II rok

Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny



4.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.3. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

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

Przyjęcie perspektywy wspólnej (płatnika i chorego; wariant 1) nie zmieniało istotnie oszacowań względem wariantu podstawowego (z perspektywy płatnika).

Największy wpływ na oszacowania w miało

W I roku analizy

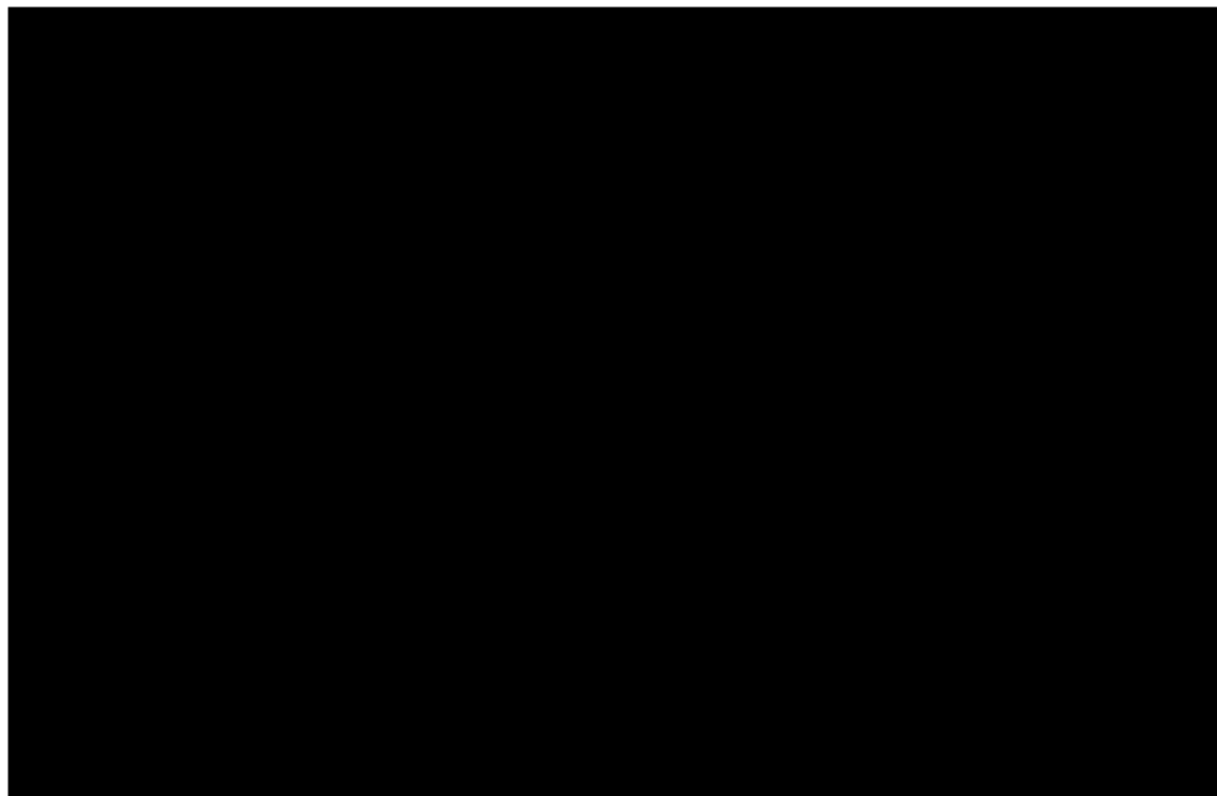
W II roku analizy

Zmiany pozostałych parametrów (odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20%, przyjęcie częstości wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem co 12 tygodni, odchylenie powierzchni ciała chorych o 10%, alternatywny rozkład OS)

Tab. 43. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości

Wariant	I rok; PLN	Zmiana vs BC	II rok; PLN	Zmiana vs BC

Ryc. 16. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości



5 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. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z rakiem urotelialnym spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego związane jest [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab poprzez utworzenie nowego programu lekowego. Podobnie jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

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

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na 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.

7 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Wnioskowane jest udostępnienie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

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 (ChPL Opdivo).

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* (NCCN 2017) opcji terapeutycznej oraz możliwości wyboru terapii, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanych schematów leczenia. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Opdivo).

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 2016).

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości).

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu określono na podstawie konsensusu panelu 7 ekspertów klinicznych (wrzesień 2017 r.). Terapie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce oraz przejmowanie rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym, natomiast zużycie zasobów - na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych.

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

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce zdefiniowano jako stosowanie ██████████ ██████████. W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W analizie założono, że przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia.

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.

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 (Analiza ekonomiczna), gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*) pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej (Analiza kliniczna). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna). Takie podejście

odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w związku z czym w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania niwolumabu i chemioterapii [REDACTED] koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia.

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.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak masa i powierzchnia ciała pacjentów, koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów, częstość wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem oraz rozkłady przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla niwolumabu, testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych 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 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W analizie podstawowej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio [REDACTED]
[REDACTED]

Spośród poszczególnych wariantów analizy wrażliwości [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zmiany pozostałych parametrów (odchylenie kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o 20%, przyjęcie częstości wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem co 12 tygodni, odchylenie powierzchni ciała chorych o 10%, alternatywny rozkład OS) [REDACTED]
[REDACTED]

Główną składową kosztów [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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 chorych z rakiem urotelialnym 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 raka urotelialnego, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2017 roku jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (NCCN 2017). W pozostałych wytycznych nie wskazano miejsca niwolumabu w terapii raka urotelialnego, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych.

9 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 nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy podstawowej - wyniki z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych włączanych do programu lekowego oszacowano na [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy. Przejmowanie rynku następuje sukcesywnie w kolejnych latach.

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.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny jest związane z [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

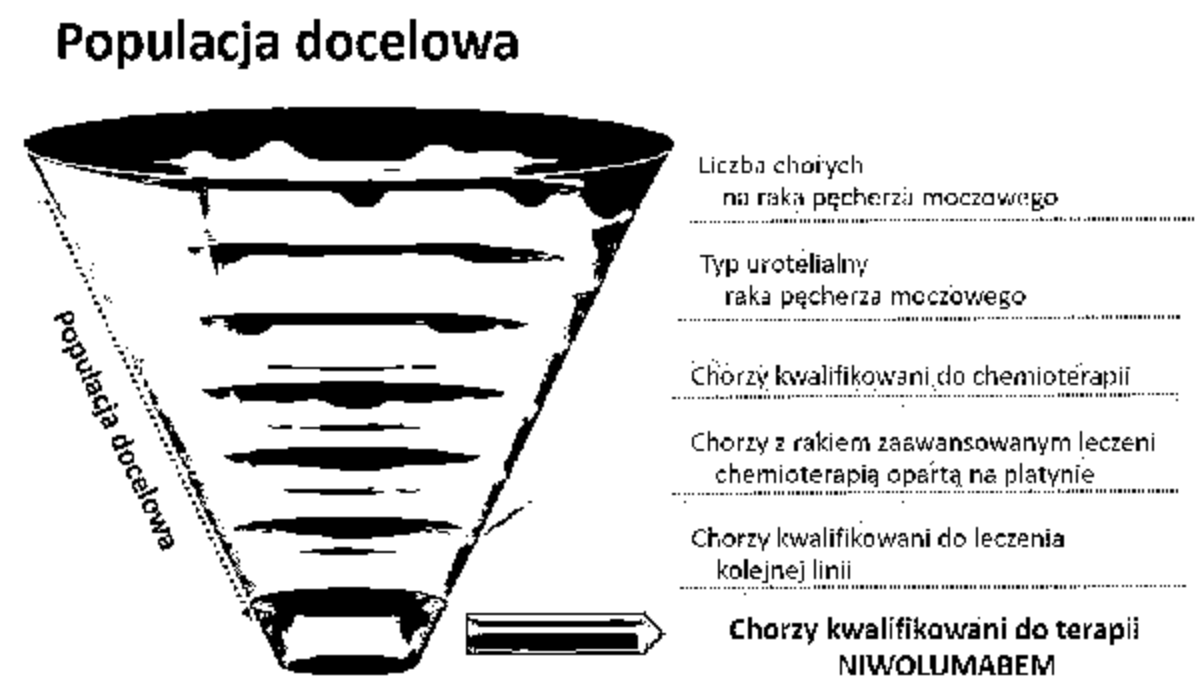
[REDAKTOWANE] zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017)*. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

10 Aneks

10.1 Treść ankiety - oszacowanie liczebności populacji docelowej

Poniżej przedstawiono schematyczny proces dochodzenia do populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ryc. 17. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu mUC.



TŁO EPIDEMIOLOGICZNE:

1. W KRN w 2014 r. raportowano **6 704 nowych przypadków** zachorowania na raka pęcherza moczowego.
2. W KRN w 2014 r. raportowano **3 423 zgonów** z powodu na raka pęcherza moczowego.
3. Wg danych NFZ w 2014 było **49 620 chorych** z rozpoznaniem zasadniczym C67 (rak pęcherza moczowego).
4. Wg różnych źródeł rak urotelialny może stanowić **do 95%** przypadków raka pęcherza moczowego.

Założenie do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem wynosiła 7 miesięcy (Sharma 2017)) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto **liczbę zgonów** z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN.

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić **przybliżenie** potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono propozycję oszacowania liczebności populacji docelowej. Dane do uzupełnienia (odsetki oraz wynikające z nich liczba chorych) zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi kolorem żółtym.

Tab. 44. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego.

Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego - dane KRN (chorzy z postacią zaawansowaną choroby, tj. potencjalni chorzy, którzy mogliby się zakwalifikować do wcześniejszego leczenia NIV)	ok. 3 500
Odsetek chorych z typem urotelialny raka pęcherza moczowego	XX%
LICZBA chorych z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego	XX
Odsetek chorych kwalifikowanych do chemioterapii	XX%
LICZBA chorych kwalifikowanych do chemioterapii	XX
Odsetek chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	XX%
LICZBA chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	XX
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii	XX%
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii	XX
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	XX%
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	XX

10.2 Treść ankiety - określenie aktualnej praktyki klinicznej

Poniższa tabela dotyczy określenia odsetków chorych leczonych dostępnymi opcjami terapeutycznymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz zmiany tych odsetków w momencie dostępności niwolumabu (w I i II roku).

Prosimy o wskazanie **najczęstszych** opcji terapeutycznych, akceptując upraszczające założenie, że pominięte zostaną sporadycznie stosowane leki i ich połączenia.

Tab. 45. Struktura stosowanego aktywnego leczenia w mUC – chorzy kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii (po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnej platyny).

AKTUALNA praktyka kliniczna (brak dostępności niwolumabu)		SPODZIEWANA praktyka kliniczna (dostępność niwolumabu)		
			I rok	II rok
Niwolumab, %		Niwolumab, %*		
Np. paklitaksel, %		Pozostałe (łącznie), %		
Np. docetaksel, %				
Inne.....				
Inne.....				
ŁĄCZNIE	100%	ŁĄCZNIE	100%	100%

* odsetek równy odsetkowi chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z tabeli wyżej.

Komentarze.....
.....

10.3 Populacja w kolejnych cyklach analizy

Tab. 46. Liczba chorych w poszczególnych cyklach terapii w kolejnych latach analizy.

Cykl	I rok	I rok w II roku	II rok
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■
9	■	■	■
10	■	■	■
11	■	■	■
12	■	■	■
13	■	■	■
14	■	■	■
15	■	■	■
16	■	■	■
17	■	■	■
18	■	■	■
19	■	■	■
20	■	■	■
21	■	■	■
22	■	■	■
23	■	■	■
24	■	■	■

10.4 Koszty w kolejnych cyklach analizy

Tab. 47. Koszty skumulowane w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) i nivolumabu (scenariusz nowy) - analiza podstawowa.

Tydzień	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	Koszt	Wzrost kosztów	Skumulowany koszt	Koszt	Wzrost kosztów	Skumulowany koszt	Koszt	Wzrost kosztów	Skumulowany koszt	Koszt	Wzrost kosztów	Skumulowany koszt
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny

Tydzień	Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
20												
21												
22												
23												
24												

10.5 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 rakiem urotelialnym 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 rakiem urotelialnym. Dostępne są inne technologie alternatywne o niższej skuteczności.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWÓDOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez utrwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2017) 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.

10.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 48. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
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?	1:1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
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?	4	Tak: scenariusz 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?	4	Tak: scenariusz 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?	4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.1.1, 4.2.1	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.2.2, 3.2.4, 3.5.1, 3.5.2	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 1:1.1	
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	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.2, 3.2.4, 3.5	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania tę 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:		
	[REDAKOWANE]	■	
	[REDAKOWANE]	■	
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	
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotów 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,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.	17
Ryc. 2. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.	21
Ryc. 3. Liczba chorych z rakiem nerki (ICD-10: 64) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.	24
Ryc. 4. Liczba chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020.	28
Ryc. 5. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu dla raka pęcherza.	31
Ryc. 6. Zgony i zachorowania na raka pęcherza moczowego zgodnie z danymi KRN.	32
Ryc. 7. Ekstrapolacja liniowa danych KRN.	33
	40
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa 	50
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny 	51
Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny 	52
Ryc. 12. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości 	53
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca 	55
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny 	56
Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny 	57
Ryc. 16. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości 	58
Ryc. 17. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu mUC.	66

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.	8
.....	9
.....	10
.....	10
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	15
Tab. 6. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	15
Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.	17
Tab. 8. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.	18
Tab. 9. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnio.	18
Tab. 10. Roczna liczebność populacji z czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	18
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	19
Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	20
Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.	21
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	22
Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	23
Tab. 16. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.	24
Tab. 17. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	25
Tab. 18. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.	25
Tab. 19. 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)	26

Tab. 20. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.....	27
Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	27
Tab. 22. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.....	29
Tab. 23. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	29
Tab. 24. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (Dane KRN).....	30
Tab. 25. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu.....	33
Tab. 26. Hipotetyczna maksymalna populacja docelowa dla niwolumabu (potencjał rynku).....	34
Tab. 27. Potencjał rynku dla niwolumabu.....	35
Tab. 28. Opinie poszczególnych ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach.....	35
Tab. 29. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	36
Tab. 30. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	37
Tab. 31. Przyjęty w analizie udział poszczególnych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce.	40
Tab. 32. Koszty włączone do analizy.	42
Tab. 33. Koszty kolejnych lat terapii w grupie aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) - analiza podstawowa.....	43
Tab. 34. Opis scenariuszy analizy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy wpływu na budżet (wartości zmienionych parametrów i źródła).	45
Tab. 35. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	48
Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa [REDACTED].....	49
Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny [REDACTED].....	51
Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny [REDACTED].....	51
Tab. 39. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości [REDACTED].....	53
Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca [REDACTED].....	54

Tab. 41. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny [REDACTED]	56
Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny [REDACTED]	56
Tab. 43. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości [REDACTED]	58
Tab. 44. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego.	67
Tab. 45. Struktura stosowanego aktywnego leczenia w mUC - chorzy kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii (po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnej platyny).	68
Tab. 46. Liczba chorych w poszczególnych cyklach terapii w kolejnych latach analizy.	69
Tab. 47. Koszty skumulowane w kolejnych cyklach analizy uzyskane w modelu ekonomicznym w grupie aktualnej praktyki klinicznej (scenariusz istniejący) i niwolumabu (scenariusz nowy) - analiza podstawowa.	70
Tab. 48. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	74

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2017.
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza kliniczna, Warszawa 2017.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2017.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Adcetris 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16.10.2015 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf [dostęp 18.09.2017 r.]
- ChPL Opdivo** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [dostęp 15.09.2017 r.]
- Dane KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 18.09.2017 r.]
- GRETL** GRETL wersja 1.10.1. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 18.09.2017 r.]
- KRN nowotwory głowy i szyi** Krajowy Rejestr Nowotworów. Głowa i szyja. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/> [dostęp 25.09.2017 r.]
- KRN nowotwory nerki** Krajowy Rejestr Nowotworów. Nerka. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> [dostęp 18.09.2017 r.]
- Kuciel-Lisieska 2007** Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznerska 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.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Int J Health Policy Manag 2012;2:41-47.
- Michalska-Jakubus 2006** 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 18.09.2017 r.]
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder Cancer. Version 5.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [dostęp 19.09.2017 r.]

Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2017. http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-28-sierpnia-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2017/ [dostęp 12.09.2017 r.]
Poltransplant	Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf [dostęp 18.09.2017 r.]
PTOK 2013 czerniak	Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf [dostęp 18.09.2017 r.]
PTOK 2013 nowotwory głowy i szyi	Kawecki A, Nawrocki S (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf [dostęp 25.09.2017 r.]
Rogers 1998	Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AFOFD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp 18.09.2017 r.]
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Sharma 2017	Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohshima C, Sazi A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.
Uchwała Rady NFZ Nr 18/2017/III	Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html [dostęp 25.09.2017 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	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)