

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU DOROŚŁYCH
PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB PRZERZUTOWYM
PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM JAMY USTNEJ, GARDŁA
LUB KRTANI, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI PO LUB W TRAKCIE
LECZENIA OPARTEGO NA POCHODNYCH PLATYNY**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29.09.2017 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Interwencja oceniana	12
1.5. Założenia analizy	13
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	16
2.2. Forma analizy	17
2.3. Perspektywa analizy	17
2.4. Horyzont czasowy analizy	17
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	18
2.6. Populacja docelowa	18
2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	24
2.8. Rozpowszechnienie leków w populacji docelowej	25
2.9. Dawkowanie substancji czynnych	27
2.10. Czas trwania leczenia i przeżycie pacjentów	28
2.11. Zdarzenia niepożądane	29
2.12. Koszty	30
2.13. Analiza wrażliwości	36
3. WYNIKI ANALIZY	38
3.1. Populacja docelowa	38
3.2. Scenariusz istniejący	38
3.3. Scenariusz nowy	41
3.4. Wydatki inkrementalne	44
3.5. Podsumowanie	47
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	49
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	49

4.2. Aspekty etyczne i społeczne	49
5. PODSUMOWANIE.....	51
6. WNIOSKI	53
7. OGRANICZENIA.....	54
8. DYSKUSJA	56
9. BIBLIOGRAFIA	57
10. SPIS TABEL	60
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	62
ANEKS A.....	64
A.1. Analiza wrażliwości	64
A.2. Uwzględnione dane.....	71
A.3. Oszacowanie liczebności populacji, u której można zastosować preparat Opdivo®	79

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
KCP	Klasyczna chemioterapia paliatywna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPGS	Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi
NPJGK	Płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła i krtani
NVB	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (<i>Time-to-discontinuation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani (NPJGK), który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Populację docelową dla preparatu Opdivo® stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła i krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, wyniki badań epidemiologicznych oraz opinie ekspertów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki końca życia.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Opdivo® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Opdivo® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła i krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01-C06, C09 - C10, C12-C14, C32)” począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [REDACTED] osób w roku 2018, [REDACTED] osób w roku 2019 i [REDACTED] osób w 2020 roku. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących niwolumab wynosi 0 pacjentów. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi [REDACTED] osób w 2018 roku, [REDACTED] osób w roku 2019 i [REDACTED] osób w 2020 roku. Liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie niwolumabem w przypadku jego refundacji (w scenariuszu nowym), wyniesie [REDACTED] osób w 2018 roku, [REDACTED] osób w 2019 roku oraz [REDACTED] osób w 2020 roku.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny ani pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Opdivo® w populacji docelowej analizy.

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, realne koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia wyniosą około 1,15 mln zł w 2018 roku, 1,68 mln zł w 2019 roku oraz 1,79 mln zł w 2020 roku. [REDACTED]

Scenariusz nowy

Całkowite wydatki płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby, koszty leczenia kolejnych linii i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby, koszty leczenia kolejnych linii i koszty opieki końca życia) wyniosą około 20,18 mln zł w 2018 roku, 29,63 mln zł w roku 2019 i 32,59 mln zł w roku 2020. [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą około [REDACTED]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania niwolumabu (Opdivo®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów.

[REDACTED] Należy także zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odnoszą pacjenci stosujący niwolumab, przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji oraz osiągając dłuższe przeżycie całkowite niż w przypadku zastosowania obecnie finansowanych schematów leczenia. Wprowadzenie projektowanego programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wydatki płatnika publicznego przy jednoczesnym wzroście wyników zdrowotnych uzyskanych w ocenianej populacji chorych wyrażonych w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła i krtani (NPJGK), który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

1.2. Problem zdrowotny

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa obejmująca złośliwe raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego. NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi, i w zależności od umiejscowienia oraz etiologii mogą wykazywać różnice w przebiegu naturalnym oraz rokowaniu. Najczęstsze lokalizacje NPGS obejmują:

- krtani (głośnia, nadgłośnia, podgłośnia),
- jamę ustną (wargi, język, dno jamy ustnej, podniebienie twarde, błona śluzowa jamy ustnej),
- gardło środkowe (podstawa języka, migdałki i podniebienie miękkie) [1].

Rzadziej NPGS rozwijają się również w obszarach nosogardła, jam nosowych, zatok przynosowych i gruczołów ślinowych [1].

NPGS stanowią około 6% wszystkich nowotworów i odpowiadają za około 5% zgonów nowotworowych. Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem, szczególnie u osób po 50 r.ż., a przedział wiekowy w jakim najczęściej diagnozuje się NPGS to 50–70 lat. W Polsce surowy współczynnik zapadalności w zależności od lokalizacji guza waha się między 0,3 a 5,8 na 100 tys. osób. Z kolei surowy współczynnik zgonów waha się od 0,1 do 4,0 na 100 tys. osób, z czego wśród mężczyzn wynosi od 0,2 do 7,3, natomiast wśród kobiet od 0,04 do 0,9 na 100 tys. osób [1].

Aktualne dane wskazują, iż w rozwoju NPGS poza czynnikami nabytymi oraz demograficznymi istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne bądź epigenetyczne. Rozwój NPGS niejednokrotnie związany jest z obecnością mutacji w obrębie genów supresorowych, sekwencji mikrosatelitarnych. Pod względem patomorfologii wyróżniamy:

- raki płaskonabłonkowe o wysokim stopniu zróżnicowania (G1),
- raki płaskonabłonkowe o pośrednim stopniu zróżnicowania (G2),
- raki płaskonabłonkowe o niskim stopniu zróżnicowania (G3) [1].

Raki o stopniu zróżnicowania G1 i G2 to w większości przypadków rak jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła, cechujące się wolną dynamiką progresji miejscowej i niskim ryzykiem przerzutów odległych, zaś raki G1 to zwykle nowotwory ustnej części gardła charakteryzujące się większą dynamiką wzrostu, wczesnym występowaniem przerzutów odległych oraz dużą wrażliwością na terapię [1].

Rakiem o najgorszym rokowaniu jest nowotwór dolnej części gardła. Rok po leczeniu przeżywa 60,5% osób (60,4% mężczyzn i 60,7% kobiet), pięć lat – 27,8% chorych (odpowiednio: 27,2% mężczyzn i 30,2% kobiet), a dziesięć lat – zaledwie 21,6%. Stosunkowo złym rokowaniem charakteryzuje się też rak zatok – roczne przeżycie wynosi 74,8%, pięcioletnie – 51,4%, a dziesięć lat po leczeniu przeżywa 42,6% pacjentów [1].

Celem leczenia jest przede wszystkim usunięcie guza, a także zachowanie odpowiedniej funkcji fizjologicznej tj. zmysły, żucie i przełykanie, oddychanie oraz mowa. Przy wyborze odpowiedniej terapii należy uwzględnić także doświadczenie ośrodka, jak i oczekiwania oraz preferencje pacjenta. Leczeniem preferowanym powinno być to, które zapewnia większe prawdopodobieństwo trwałego wyleczenia. Rutynowym postępowaniem u osób we wczesnym stadium zaawansowania choroby jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Metody te można zastosować w skojarzeniu – w pierwszej linii leczy się pacjenta operacyjnie, a następnie poddaje radioterapii. U pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wprowadza się chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny. U pacjentów niekwalifikujących się do innej formy terapii stosuje się terapię paliatywną lub objawową [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Stan aktualny

Obecnie w leczeniu chorych z NPJGK finansowane ze środków publicznych są: metotreksat, docetaksel oraz cetuksymab. Metotreksat i docetaksel refundowane są w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, natomiast cetuksymab finansowany jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.4: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” oraz B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”. [2].

Metotreksat oraz docetaksel finansowane są w każdym stadium nowotworu i na każdym etapie leczenia, natomiast refundacja cetuksymabu ograniczona jest wyłącznie do pierwszej linii farmakoterapii u chorych z potwierdzonym stopniem zaawansowania III lub IV, z wyłączeniem pacjentów ze stopniem T1N1 lub obecnością przerzutów w odległych narządach. Niwolumab (NVB) w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z NPJGK. Jest natomiast finansowany w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Liczebność populacji docelowej w roku 2017

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2017 roku przeprowadzono analogicznie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2018–2020 (szczegóły w rozdziale 2.6). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2017 roku wynosi 208 osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2017 roku

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów
Pacjenci uprzednio leczeni radykalnie	■
Pacjenci uprzednio leczeni paliatywnie	■
Populacja docelowa	■

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Niwolumab nie jest obecnie finansowany w rozważanym wskazaniu, w związku z czym obecnie płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej z jego zastosowaniem. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie NPJGK w populacji docelowej zostały wyznaczone z uwzględnieniem oszacowanej liczebności tej populacji w 2017 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań, mające na celu wyznaczenie aktualnych wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej, są analogiczne jak w przypadku oszacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2.6 i 2.12).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie NPJGK w populacji docelowej analizy wynoszą około 1,10 mln zł rocznie.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku

Rok refundacji	2018
Wydatki na leki, w tym:	0,05 mln zł
Niwolumab	0,00 mln zł
KCP	0,05 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,05 mln zł
Podanie leków	0,61 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,06 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,07 mln zł
Opieka końca życia	0,23 mln zł

Rok refundacji	2018
Kolejne linie leczenia	0,00 mln zł
Razem	1,10 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania preparatu Opdivo® (niwolumab) obejmują:

- leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) u pacjentów po przebytej chemioterapii,
- leczenie raka nerkowokomórkowego w monoterapii u pacjentów dorosłych po przebytej terapii
- leczenie nawrotowego / opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentyksumabem vedotin,
- leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [3].

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w monoterapii wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem wynosi 1 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg m.c. podawanym dożylnie przez 90 minut. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg m.c. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [3].

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta [3].

Status rejestracyjny: Niwolumab (Opdivo®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb przez Komisję Europejską dnia 19 czerwca 2015 r. We wnioskowanym wskazaniu preparat został zarejestrowany w dniu 28 kwietnia 2017 r [4].

Status refundacyjny w Polsce: Obecnie preparat Opdivo® jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [2].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej oraz interwencji alternatywnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie czasowym wynoszącym 3 lata, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Rozważono scenariusz zakładający utrzymanie aktualnego stanu finansowania leczenia pacjentów z populacji docelowej (scenariusz istniejący) oraz scenariusz uwzględniający rozpoczęcie finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Opdivo® w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach:

- Oszacowano liczbę pacjentów, u których po raz pierwszy diagnozowany jest nowotwór głowy i szyi w kolejnych latach w Polsce na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5].
- Oszacowano liczbę pacjentów z NPGS wśród ogółu pacjentów, u których diagnozowany jest nowotwór głowy i szyi w Polsce na podstawie badań epidemiologicznych: Golusiński 2013 [6], Lewandowski 2007 [7], Więckiewicz 2005 [8] oraz Klimala 1994 [9].

■ Oszacowano rozkład ogółu pacjentów z NPGS ze względu na zastosowaną ścieżkę terapeutyczną poprzedzającą moment spełnienia kryteriów kwalifikacji do terapii niwolumabem (proces leczenia różni się w zależności od stadium choroby, umiejscowienia oraz wielkości guza) w oparciu o dane z publikacji Golusiński 2013 [6] i [REDACTED]

- pacjenci leczeni radykalnie z zastosowaniem w I linii leczenia zaawansowanego NPGS terapii opartej na pochodnych platyny,
- pacjenci leczeni radykalnie bez zastosowania w I linii leczenia zaawansowanego NPGS terapii opartej na związków platyn (terapia taka stosowana w kolejnej linii terapii),
- pacjenci leczeni paliatywnie z zastosowaniem w I linii leczenia zaawansowanego NPGS terapii opartej na pochodnych platyny.

■ Uwzględniono skuteczność zastosowanego leczenia w populacji pacjentów z NPGS w oparciu [REDACTED]

■ Uwzględniono dane o czasie od diagnozy choroby do wystąpienia progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny na podstawie [REDACTED]

- Uwzględniono dane o śmiertelności pacjentów w celu wyznaczenia odsetka pacjentów, którzy dożyją do 2018 roku spośród pacjentów spełniających (po raz pierwszy) kryteria kwalifikacji do terapii Opdivo® w kolejnych latach w oparciu o badanie CheckMate 141. W przypadku wskazanej grupy pacjentów założono, że zostaną oni włączeni do leczenia niwolumabem równomiernie w pierwszym roku refundacji tego leku.

- Wyodrębniono pacjentów w stopniu sprawności ECOG 0-1 wśród pacjentów kwalifikujących się do dalszego leczenia po wystąpieniu progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny zgodnie z opinią ekspertów [10].

W scenariuszu istniejącym założono, że rozpowszechnienie preparatu Opdivo® w terapii NPGS będzie utrzymywać się na poziomie zerowym. Podział rynku pomiędzy leki stosowane obecnie (docetaksel, metotreksat) przyjęto na podstawie danych z badania CheckMate 141. W scenariuszu nowym założono, że w I roku refundacji przejęcie rynku przez niwolumab wyniesie 78,9%. W kolejnych latach rozpowszechnienie niwolumabu będzie wynosiło 100%, gdyż niwolumab, jako najbardziej skuteczna opcja terapeutyczna w analizowanej grupie pacjentów, będzie leczeniem z wyboru.

Obliczenia dotyczące czasu trwania terapii i przeżycia pacjentów stosujących niwolumab oraz pozostałe leki oparto na danych z analizy ekonomicznej [11].

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn. w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów, tak aby sumarycznie w ciągu roku osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby, opieki końca życia, leczenia kolejnej linii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
	Liczba nowych rozpoznań raka głowy i szyi (ICD-10: C00 – C10, C12 – C14, C32)	Dane KRN	[5]
	Odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi	Klimala 1994 Golusiński 2013 Więckiewicz 2005 Lewandowski 2007	[6–9]
	Odsetki pacjentów leczonych radykalnie oraz paliatywnie	Golusiński 2013	[6]
Dane populacyjne	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie radykalne od zastosowania związków platyny	██████████	██
	Odsetki pacjentów, u których po zastosowaniu poszczególnych opcji terapeutycznych występuje progresja i którzy kwalifikują się do dalszego leczenia	██████████	██
	Czas od diagnozy choroby do wystąpienia progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny	██████████	██

	Parametr	Źródło	Referencje
	Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL w okresie poprzedzającym wprowadzenie PL*	Badanie CheckMate 141, Analiza ekonomiczna	[11, 12]
	Odsetek pacjentów z NPGS o sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG	██████████	██
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie niwolumabu w scenariuszu nowym	Założenie, dane NFZ, AWA Opdivo, AWA Keytruda	Rozdz. 2.8
	Udziały terapii stosowanych w ramach KCP w scenariuszu istniejącym	Badanie CheckMate 141	[12]
Zużycie zasobów	Dawkowanie niwolumabu	ChPL, Zapis PL	[3, 13]
	Dawkowanie KCP	Analiza problemu decyzyjnego, Analiza ekonomiczna	[1, 11]
	Czas trwania leczenia niwolumabem oraz KCP	Analiza ekonomiczna	[11]
Koszty	Leki	Dane dostarczone przez Zamawiającego, Portal IKAR pro, Obwieszczenie MZ	[2, 14]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[11]

* dane dla 2018 roku to suma pacjentów ze wszystkich lat poprzednich

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Opdivo®: dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła i krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, spełniający kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie niwolumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym. W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że w pierwszym roku refundacji 78,9% pacjentów kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu zostanie objętych leczeniem preparatem Opdivo®. W kolejnych latach analizy założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się proponowanego programu lekowego zostaną do niego włączeni.
4. Określono schematy dawkowania i jednostkowe koszty leków stosowanych w terapii niwolumabem oraz opcjonalnymi schematami leczenia. Uwzględniono również koszty podania leków, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby, opieki końca życia, leczenia kolejnej linii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem niwolumabem i KCP oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [11] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w czasie pomiędzy stanami „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [11].
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania niwolumabu ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu niwolumabu ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A–J). W obrębie danego

wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwił również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [15], analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania analizowanych interwencji oraz uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, do współpłacenia za rozpatrywane leki i procedury medyczne dochodzi wyłącznie w ramach leczenia przeciwbólowego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Opdivo® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [16] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Przyjęcie 3–letniego horyzontu czasowego podyktowane było znacznym zwiększeniem liczebności populacji docelowej w pierwszym roku stosowania analizowanej terapii. Dopiero od drugiego roku refundacji preparatu Opdivo® w ramach proponowanego programu lekowego oszacowana liczba pacjentów włączanych do leczenia niwolumabem stabilizuje się.

2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie produkt leczniczy Opdivo® jest finansowany w Polsce w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych pacjentów bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego lub po nieskutecznym jednym wcześniejszym leczeniu systemowym w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry i błon śluzowych (ICD-10: C43)” [2]. Program obowiązuje od 1 lipca 2016 roku. Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczących realizacji programów lekowych, w II półroczu 2016 roku niwolumab otrzymały 134 osoby, zaś w I półroczu 2017 roku już 260 osób [14]. Należy zatem przypuszczać, że w II półroczu 2017 roku liczba pacjentów leczonych niwolumabem będzie dalej rosła. W celu oszacowania liczby pacjentów leczonych niwolumabem w 2017 roku w Polsce założono liniowy wzrost liczby pacjentów z czerniakiem leczonych za pomocą tego leku w kolejnych półroczach od połowy 2016 do końca 2017 roku. Łączną liczbę pacjentów stosujących preparat Opdivo® w 2017 roku oszacowano przy tym założeniu na 646 osób. Biorąc pod uwagę charakter dostępnych danych (liczba pacjentów leczonych w danym okresie, a zatem uwzględniająca także pacjentów, którzy leczenie niwolumabem rozpoczęli w okresie poprzedzającym) należy podkreślić, że przedstawione oszacowanie jest najpewniej znacznie zawyżone.

2.6. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Opdivo® stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, spełniający kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego:



Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie [13].

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

1. Oszacowano liczbę pacjentów, u których po raz pierwszy diagnozowany jest nowotwór głowy i szyi w kolejnych latach w Polsce.

Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na nowotwory głowy i szyi (kod wg klasyfikacji ICD-10: C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32) w Polsce określono liczbę nowych przypadków w latach 1999-2014 [5] (patrz rozdz. A.2.2). Populacja docelowa obejmuje pacjentów

dorosłych. Jednocześnie dane raportowane przez KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). Ze względu na sposób prezentacji danych KRN przyjęto, że liczba nowych przypadków raka głowy i szyi w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać danym o zapadalności dla tej jednostki chorobowej dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne – niwolumab jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a ze względu na wyższą zapadalność na raka głowy i szyi w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Następnie do przytoczonych danych KRN dopasowano trend wykładniczy (dający najlepsze dopasowanie) i dokonano prognozy liczby nowych przypadków nowotworu głowy i szyi na lata 2015-2020. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant, w którym populacja chorych na nowotwory głowy i szyi w Polsce rośnie w stałym tempie, o 1,39% w skali roku, określony na podstawie danych historycznych (wariant A1). Szczegółowe zestawienie uwzględnionych danych KRN zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2). Oszacowanie liczby nowych rozpoznań nowotworu głowy i szyi w latach 2015-2020 zamieszczono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczba nowych rozpoznań raka głowy i szyi w Polsce – prognoza na lata 2015-2020

Liczba pacjentów	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Trend wykładniczy (wariant podstawowy)	5 353	5 420	5 488	5 557	5 627	5 698
Stąły przyrost (wariant A1)	5 620	5 699	5 778	5 858	5 940	6 023

2. Oszacowano liczbę pacjentów z NPGS wśród ogółu pacjentów, u których diagnozowany jest nowotwór głowy i szyi w Polsce.

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi odnaleziono w 4 publikacjach: Golusiński 2013 [6], Lewandowski 2007 [7], Więckiewicz 2005 [8], Klimala 1994 [9]. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2).

Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi (NPGS) wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi oszacowano na 92,13%. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny z wykorzystaniem wartości z publikacji Lewandowski 2007 (89,20%) oraz Golusiński 2013 (97,00%) – odpowiednio wariant B1, B2.

W tabeli poniżej (Tabela 5) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych rozpoznań NPGS w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 5.
Liczba nowych rozpoznań NPGS

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Wariant podstawowy	5 120	5 185	5 250
Wariant minimalny (wariant B1)	4 957	5 020	5 083
Wariant maksymalny (wariant B2)	5 391	5 458	5 527

3. Oszacowano rozkład ogółu pacjentów z NPGS ze względu na leczenie zastosowane w momencie diagnozy choroby.

Ze względu na stopień zaawansowania choroby nowotworowej, umiejscowienie oraz rodzaj guza, a także ogólny stan zdrowia chorego, u którego zdiagnozowany został NPGS, może on otrzymać leczenie radykalne (tj. leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie nowotworu i wyleczenie pacjenta) lub paliatywne (mające na celu złagodzenie objawów choroby i przedłużenie przeżycia) [18]. Ponieważ rodzaj zastosowanego leczenia determinuje moment wdrożenia chemioterapii opartej na platynach, a przez to moment spełnienia kryteriów włączenia do leczenia niwolumabem, w populacji pacjentów z NPGS wyróżniono podgrupy pacjentów ze względu na ten czynnik. W analizie uwzględniono dane z publikacji Golusiński 2013 [7], w której przedstawiono rozkład populacji ze względu na otrzymywaną formę leczenia (szczegóły w rozdz. A.2.2). W badaniu 28,9% pacjentów otrzymywało leczenie paliatywnie, natomiast pozostali leczenie radykalne. Wartości z publikacji w przytoczonym zakresie są spójne z wartościami

Tabela 6.
Rozkład pacjentów z NPGS ze względu na rodzaj leczenia

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów leczonych w I linii terapii radykalnie	71,15%	Golusiński 2013 [6]
Odsetek pacjentów leczonych w I linii terapii radykalnie, poddawani radioterapii w skojarzeniu z pochodnymi platyny	■	■
Odsetek pacjentów leczonych w I linii terapii radykalnie bez zastosowania pochodnych platyny	■	■
Odsetek pacjentów leczonych w I linii terapii paliatywnie	28,85%	Golusiński 2013 [6]

4. Uwzględniono skuteczność zastosowanego leczenia w populacji pacjentów z NPGS.

■

■

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

W analizie założono, że do programu leczenia niwolumabem będą włączani nie tylko pacjenci z nowotworem głowy i szyi, którzy (po raz pierwszy) spełnili kryteria kwalifikacji do niego w kolejnych latach analizy (tj. w latach 2018-2020), ale także pacjenci, którzy spełniali te kryteria przed zakładanym momentem wprowadzenia projektowanego programu, tj. 1 stycznia 2018 roku. W obliczeniach uwzględnieni zostali pacjenci z NPGS, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do PL dla niwolumabu w latach 2012-2017.

Odpowiednie oszacowania liczby tych pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem przeżycia pacjentów w okresie od roku, w którym spełnili kryteriów kwalifikacji do PL po raz pierwszy do 2018 roku, w którym założono wprowadzenia PL. Przeżycie w rozważanej grupie pacjentów wyznaczono w oparciu o krzywą parametryczną dla przeżycia całkowitego z badania CheckMate 141 określoną dla grupy referencyjnej w ramach analizy ekonomicznej (Tabela 9).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów, którzy dożyją do 2018 roku, spośród pacjentów spełniających (po raz pierwszy) kryteria kwalifikacji do terapii Opdivo® w kolejnych latach

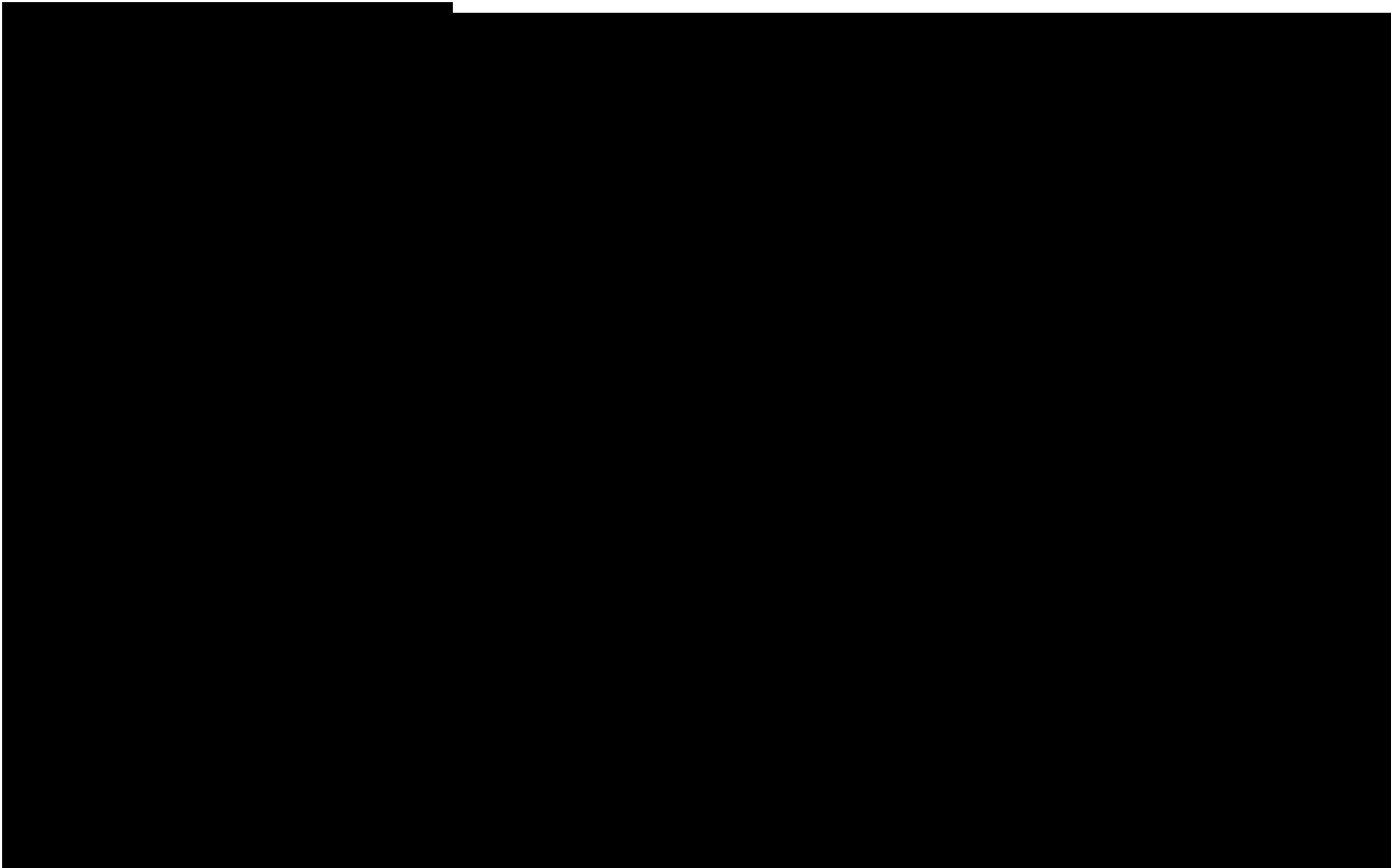
Rok, w którym po raz pierwszy spełniono kryteriów kwalifikacji do PL dla NVB	1999-2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Odsetki pacjentów dożywających do 2018 r. ^{a)}	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) wśród pacjentów, którzy w danym roku po raz pierwszy spełniali kryteria kwalifikacji do PL, b) założenie upraszczające, bez wpływu na wyniki analizy

W przypadku wskazanej grupy pacjentów założono, że – o ile pacjenci ci będą nadal żyli – będą oni spełniać kryteria kwalifikacji do PL również w 2018 r. Przyjęto, że w scenariuszu nowym w takim przypadku zostaną oni włączeni do leczenia niwolumabem równomiernie w pierwszym roku refundacji tego leku zgodnie z założonym rozpowszechnieniem niwolumabu w populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 2.12). W scenariuszu istniejącym – z uwagi na brak informacji o aktualnym sposobie postępowania w tej grupie chorych – konserwatywnie założono, że koszty leczenia tych pacjentów są zerowe.

6. Wyodrębniono pacjentów w stopniu sprawności ECOG 0-1.

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



Liczebność populacji docelowej w latach 2018 – 2020, z podziałem ze względu na przebytą wcześniej ścieżkę terapeutyczną (pacjenci leczeni w I linii terapii radykalnie lub paliatywnie), zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczebność populacji docelowej w latach 2018-2020 – wariant podstawowy

Parametr	2018	2019	2020
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Opdivo® wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) u pacjentów po przebytej chemioterapii,
- leczenie raka nerkowokomórkowego w monoterapii u pacjentów dorosłych po przebytej terapii,
- leczenie nawrotowego / opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin.
- leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [3].

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji, w których wnioskowana technologia, tj. preparat Opdivo®, może być zastosowany, zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3). Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których niwolumab może mieć zastosowanie, to około 6 233 pacjentów w 2017 roku (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji, u której można zastosować Opdivo®

Rok	2017
Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny	■
Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem	■
Liczba pacjentów z NDRP (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany) po przebytej chemioterapii	■

Rok	2017
Liczba dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym po przebytej terapii	■
Liczba dorosłych pacjentów, u których zdiagnozowano nawrotowego / opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina (po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin)	■
Liczba dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	■
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■

2.8. Rozpowszechnienie leków w populacji docelowej

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego przyjęto, iż w populacji docelowej stosowana będzie klasyczna chemioterapia paliatywna (KCP), w skład której wchodzi docetaksel, metotreksat i cetuksymab [1].

Metotreksat oraz docetaksel finansowane są w każdym stadium zaawansowania nowotworu i na każdym etapie jego leczenia, natomiast refundacja cetuksymabu ograniczona jest wyłącznie do pierwszej linii farmakoterapii u chorych z potwierdzonym stopniem zaawansowania III lub IV, z wyłączeniem pacjentów ze stopniem T1N1 lub obecnością przerzutów w odległych narządach. Zatem cetuksymab nie jest finansowany w Polsce u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy.

Wyżej wymienione substancje stosowane są w wielu jednostkach chorobowych, a dane sprzedażowe publikowane przez NFZ dotyczą poszczególnych opakowań leków, bez podziału na wskazania refundacyjne, w leczeniu których zostały zastosowane. Ze względu na brak informacji pozwalających na oszacowanie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych NFZ, odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje ustalono w oparciu o badanie CheckMate 141 [19] określone dla grupy referencyjnej, z pominięciem odsetka pacjentów leczonych w tym badaniu cetuksymabem. W analizie założono, że rozpowszechnienie leków wchodzących w skład KCP będzie stałe w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty, zakładające wykorzystanie tylko jednej z substancji: docetakselu (wariant E1) lub metotreksatu (wariant E2).

Tabela 12.
Udziały leków wchodzących w skład KCP

Substancja	Analiza podstawowa	Wariant E1	Wariant E2
Docetaksel	50,9%	100,0%	0,0%
Metotreksat	49,1%	0,0%	100,0%
Cetuksymab	0,0%	0,0%	100,0%

Scenariusz nowy

W analizie klinicznej Wojciechowski 2017 [20] wykazano, że stosowanie niwolumabu w porównaniu z KCP w populacji chorych z nawrotowym lub postępującym nowotworem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem pochodnych platyny pozwala na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego. Lek ten jest szansą na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów z obecnie źle rokującą chorobą. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji docelowej będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.

W scenariuszu nowym założono, że rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej w pierwszym roku refundacji będzie kształtować się takim samym poziomem jak rozpowszechnienie przeciwciał anti-PD-1 (niwolumabu, pembrolizumabu) w pierwszym roku ich refundacji w leczeniu czerniaka złośliwego w Polsce. Oba leki mają tę samą populację docelową i należą do tej samej grupy leków, w związku z czym zdecydowano się traktować je łącznie. Zestawienie danych NFZ [14] dotyczących liczby osób, które otrzymały wymienione substancje w ramach PL B.59: „Leczenie czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba osób w PL B.59 leczonych niwolumabem i pembrolizumabem

Liczba pacjentów	II półrocze 2016r.	I półrocze 2017r.
Liczba pacjentów leczonych niwolumabem	134	260
Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem	148	224
Łącznie	766	

Na podstawie analiz weryfikacyjnych dla produktu Opdivo® oraz Keytruda® określono liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu leczenia czerniaka. Do obliczeń wzięto pod uwagę liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I roku działania programu. Na podstawie zaprezentowanych danych (Tabela 14) przyjęto, że do leczenia pembrolizumabem i niwolumabem kwalifikowałoby się średnio 971 osób.

Tabela 14.
Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu leczenia czerniaka – dane Wnioskodawców

Źródło danych	Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym kwalifikujących się do leczenia w I roku refundacji niwolumabu i pembrolizumabu
AWA Opdivo®	1089
AWA Keytruda®	853
Średnia	971

Przy założeniu, że spośród 971 pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i pembrolizumabem w pierwszym roku refundacji faktycznie leczonych było 766 pacjentów, przejęcie rynku przez te substancje wynosi 78,9%. W związku z powyższym, założono, że w pierwszym roku refundacji rozpowszechnienie niwolumabu w scenariuszu nowym wynosi 78,9%. W kolejnych latach przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu będzie wynosiło 100%. W rzeczywistości rozpowszechnienie tego leku w populacji docelowej może być odmienne od założonego – najpewniej niższe, biorąc pod uwagę ograniczenia przyjętego sposobu oszacowania rozpowszechnienia niwolumabu w I roku jego refundacji (na podstawie sumy liczby pacjentów z czerniakiem złośliwych leczonych niwolumabem i pembrolizumabem w II półroczu 2016 roku i I półroczu 2017 roku, a zatem najpewniej licząc część pacjentów dwukrotnie), a także brak uwzględnienia w przeprowadzonych oszacowaniach wszystkich kryteriów włączenia do PL (m.in. zgoda pacjenta na leczenie) czy dostępności wyspecjalizowanych ośrodków prowadzących leczenie w jego ramach. W analizie wrażliwości założono 100% rozpowszechnienie niwolumabu w całym horyzoncie analizy – wariant J1 (Tabela 15). Założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – niwolumab jest droższy od komparatorów

Tabela 15.
Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym w kolejnych latach

Wariant analizy	Interwencja	2018	2019	2020
Podstawowy	Niwolumab	78,9%	100,0%	100,0%
	KCP	21,1%	0,0%	0,0%
Wariant J1	Niwolumab	100,0%	100,0%	100,0%
	KCP	0,0%	0,0%	0,0%

2.9. Dawkowanie substancji czynnych

Dawkowanie niwolumabu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® [3], zgodnie z którą niwolumab w leczeniu NPGS podawany jest co 2 tygodnie w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta. Przyjęty schemat dawkowania jest zgodny z dawkowaniem w badaniu rejestracyjnym niwolumabu [12] i projektowanym programie lekowym [13]. Dawkowanie docetakselu oraz metotreksatu przyjęto na podstawie założeń analizy ekonomicznej [11]. W analizie podstawowej przyjęto, że docetaksel będzie podawany w dawce 75 mg/m² p.c. co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym docetaksel podawany jest co tydzień w dawce 30 mg/m² p.c. (wariant F1). Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie
Niwolumab	3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie
Docetaksel	75 mg/m ² powierzchni ciała co trzy tygodnie – wariant podstawowy
	30 mg/m ² powierzchni ciała raz na tydzień – wariant F1
Metotreksat	40 mg/m ² powierzchni ciała raz na tydzień

Dawkowanie wyżej wymienionych substancji uzależnione jest od średniej masy ciała pacjenta lub średniej powierzchni ciała (BSA, ang. *Body Surface Area*). Średnią masę ciała oraz BSA zaczerpnięto, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [11], z danych badania klinicznego CheckMate 141. Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia masa ciała	██████	Badanie CheckMate 141 [19]
Średnia powierzchnia ciała	██████	

Ponieważ masa i powierzchnia ciała pacjentów wpływają na koszty terapii, zmianę wielkości tych parametrów przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na brak alternatywnych źródeł danych rozważono zmianę parametrów o +/-20% (warianty C1, C2, D1, D2).

Tabela 18.
Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	Założenia	Wartość parametru
Masa ciała	C1	Wartość niższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
	C2	Wartość wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
Powierzchnia ciała	D1	Wartość niższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████
	D2	Wartość wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	██████

2.10. Czas trwania leczenia i przeżycie pacjentów

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem NVB oraz KCP w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wymaga oszacowania czasu trwania terapii tymi lekami. Zgodnie z zapisami projektu PL, zarówno leczenie niwolumabem, jak i KCP należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dodatkowo, w celu oszacowania wydatków po wystąpieniu progresji choroby konieczne jest uwzględnienie danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane

z analizy ekonomicznej [11] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach pomiędzy stany „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

W analizie podstawowej uwzględniono dane z wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, w którym uwzględniono rozkład uogólniony gamma dla krzywych PFS oraz rozkład log-normalny dla krzywych OS. W ramach analizy wrażliwości rozważono rozkład kohorty z analizy ekonomicznej uzyskany przy uwzględnieniu alternatywnych założeń odnośnie do krzywych PFS i OS testowanych w ramach tej analizy, przy czym uwzględniono wyłącznie warianty skrajne ze względu na wyniki uzyskiwane w zakresie całkowitych kosztów inkrementalnych dla porównania niwolumabu z KCP:

- rozkład gamma dla krzywych PFS (minimalne koszty inkrementalne w analizie ekonomicznej) – wariant K1.
- rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi (szanse) dla krzywych PFS (maksymalne koszty inkrementalne w analizie ekonomicznej) – wariant K2,

Dodatkowo przetestowano wariant analizy (testowany również w ramach analizy ekonomicznej), w którym czas trwania terapii NVB i KCP modelowany jest w oparciu o krzywą czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to discontinuation*) zamiast krzywej PFS – wariant K3. Krzywa TTD wykorzystana jest jedynie w przypadku oszacowania wydatków związanych z leczeniem niwolumabem oraz KCP (wydatki na leki, podanie leków i monitorowanie terapii) w kolejnych latach analizy. W przypadku wydatków związanych z leczeniem po progresji choroby oraz leczeniem kolejnej linii modelowanie opiera się wyłącznie o krzywą PFS (wariant K1 lub K2).

Tabela 19.
Czas trwania terapii i przeżycie pacjentów– założenia analizy

Scenariusz	Założenia analizy		
	PFS ^a	OS ^a	Czas trwania terapii
Wariant podstawowy	rozkład uogólniony gamma		
Wariant K1	rozkład gamma		Na podstawie krzywej PFS
Wariant K2	rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi (szanse)	Log-normalny ^b	
Wariant K3	rozkład uogólniony gamma		Na podstawie krzywej TTD (rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi – hazard)

PFS – przeżycie wolne od progresji; OS – przeżycie całkowite; TTD – czas do przerwania leczenia

a) w BIA uwzględniony rozkład kohorty pacjentów pomiędzy stany zdrowia w czasie uzyskany w analizie ekonomicznej dla przedstawionych założeń
b) w ramach analizy ekonomicznej testowano alternatywne założenia odnośnie krzywych OS, jednak ich wpływ na całkowite koszty inkrementalne (NVB vs KCP) był mniejszy niż zmiana założeń odnośnie krzywych PFS

2.11. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie ekonomicznej, w obliczeniach uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. związanych z przyjmowanym leczeniem,

występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu niwolumabu lub KCP. Częstość występowania zdarzeń określono w oparciu o dane z analizy klinicznej [20]. Zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie są: anemia oraz neutropenia. Poniżej przedstawiono częstości występowania neutropenii oraz anemii uwzględnione w analizie (Tabela 20).

Tabela 20.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w analizie

Zdarzenia niepożądane	NVB	KCP
Anemia	1,27%	5,41%
Neutropenia	0,00%	7,21%

2.12. Koszty

W populacji docelowej w analizie uwzględnieni zostali pacjenci, którzy kryteria włączenia do PL (w szczególności w zakresie stwierdzenia progresji w trakcie lub po leczeniu opartym na pochodnych platyny) spełnili w latach poprzedzających zakładany w analizie moment wprowadzenia PL dla niwolumabu (1 stycznia 2018 r.). W analizie założono, że pacjenci z tej grupy (o ile dożyją momentu wprowadzenia PL, z uwzględnieniem odpowiednich danych o ich przeżyciu) będą mogli zostać włączeni do PL dla niwolumabu w 2018 r. Koszty leczenia w rozważanej grupie pacjentów naliczane są w analizie wyłącznie w przypadku ich włączenia do PL, czyli w przypadku podjęcia terapii niwolumabem. Terapia KCP może być wprowadzona u takich pacjentów bez konieczności oczekiwania na wprowadzenie PL (tj. przed 2018 r.), a schematy stosowane u nich w kolejnych liniach są trudne do określenia. Oszacowanie kosztów leczenia ponoszonych w rozważanej grupie chorych począwszy od 2018 r. obarczone byłoby dużą niepewnością. W związku z tym w analizie zrezygnowano z ich uwzględnienia. Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny (w scenariuszu nowym część tych pacjentów rozpocznie leczenie niwolumabem). Uwzględnienie kosztów terapii KCP we wspomnianej grupie pacjentów pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Przeprowadzenie odpowiedniej analizy jest możliwe w ramach wariantu I1 analizy wrażliwości.

2.12.1. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności.” [17]

Niwolumab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*” [2]. Aktualnie refundowane opakowania tego leku (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fioł. po 4 ml oraz 1 fioł. po 10 ml) ujęte są w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1144.0 *Niwolumab*, a limit finansowania w tej grupie wyznaczony jest na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania.

W grupie 1144.0 *Niwolumab* refundowane są te same opakowania niwolumabu jak te, których dotyczy niniejsza analiza. Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla niwolumabu (refundacja zgodnie z projektem programu lekowego), lek ten kwalifikował się będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi z progresją odbywać się ono będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1144.0 *Niwolumab*.

Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy niwolumab, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

2.12.2. Koszty leków

2.12.2.1. Koszty niwolumabu

Cenę zbytu netto preparatu Opdivo® zaczerpnięto z danych zwartych w części B (leki w ramach programu lekowego) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2]. Przyjęto, że oficjalne ceny opakowań preparatu Opdivo® w analizie będą takie same jak w przypadku refundacji w programie B.59. (Tabela 21).

Tabela 21.
Cena preparatu Opdivo® refundowanego w ramach programu lekowego B.59

Zawartość opakowania	Dawka	Kod EAN	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Limit finansowania
1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml	5909991220501	■■■■■	■■■■■	■■■■■
1 fioł. po 10 ml		5909991220518	■■■■■	■■■■■	■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

Poniżej przedstawiono kalkulację ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Opdivo® z oraz bez uwzględnienia propozycji RSS za opakowanie jednostkowe (Tabela 22).

Tabela 22.
Cena produktu Opdivo® uwzględniona w analizie

Dawkowanie niwolumabu przedstawiono w rozdziale 2.9. Ze względu na fakt, iż niwolumab jest podawany w dawce 3 mg/kg m.c. średnią masę ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania CheckMate 141 na poziomie 66,9 kg. W analizie wrażliwości rozważono zmianę parametru o +/-20% (warianty C1, C2). Koszt terapii niwolumabem zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt terapii niwolumabem

Scenariusz analizy	Koszt NFZ za mg		Liczba podań na cykl	Koszt na 4-tygodniowy cykl	
	z RSS	bez RSS		z RSS	bez RSS
Scenariusz podstawowy					
Scenariusz C1 ^{a)}					
Scenariusz C2 ^{b)}					

a) masa ciała o 20% niższa niż w analizie podstawowej; b) masa ciała o 20% wyższa niż w analizie podstawowej; c) w analizie uwzględniono koszt 1 mg NVB wyznaczony na podstawie ceny hurtowej opakowania zawierającego 100 mg leku, jest on nieznacznie wyższy od kosztu 1 mg NVB na podstawie ceny hurtowej opakowania zawierającego 40 mg leku, w związku z tym jest to założenie konserwatywne, jednak nie ma wpływu na wyniki analizy

2.12.2.2. Koszty KCP

Koszt metotreksatu i docetakselu bez uwzględnienia RSS oszacowano na podstawie danych zawartych w części C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2].

Zgodnie z analizą ekonomiczną w ramach KCP rozważane są docetaksel oraz metotreksat. W wariantcie podstawowym analizy rozpowszechnienie substancji składających się na KCP przyjęto zgodnie z badaniem CheckMate 141. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, zakładające wykorzystanie tylko jednej z substancji: docetakselu (wariant E1) lub metotreksatu (wariant E2). Szczegóły zamieszczono w rozdziale 2.8.

W opcji z uwzględnieniem RSS koszt jednostkowy leków wyznaczono jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 07.2016-06.2017 r. Dane sprzedażowe przyjęto na podstawie informacji zawartych na portalu IKAR pro [14].

Dodatkowo, w ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 07.2016 – 06.2017 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań [14].

Uwzględnione w analizie leki oraz koszt za mg substancji zawarto w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie

Nazwa	Zawartość opakowania	Dawka	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 07.2016-06.2017	Kwota refundacji 07.2016-06.2017
1013.0 Docetaxelum						
Camitotic	1 fiol. a 1 ml	20 mg/ml	5909990810987	74,84 zł	69 495,05	83 224,12 zł
Camitotic	1 fiol. a 4 ml	20 mg/ml	5909990810994	155,36 zł	304 346,13	272 483,35 zł
Camitotic	1 fiol. a 7 ml	20 mg/ml	5909990811007	1 548,00 zł	948 206,54	900 130,70 zł
Docetaxel Accord	1 fiol. a 8 ml	20 mg/ml	5909990994601	272,16 zł	538 593,05	433 010,74 zł
Docetaxel Accord	1 fiol. a 1 ml	20 mg/ml	5909990994557	34,02 zł	170 660,76	139 651,29 zł
Docetaxel Accord	1 fiol. a 4 ml	20 mg/ml	5909990994564	136,08 zł	921 424,94	769 319,47 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 2 ml	20 mg	5909990777006	62,37 zł	160 103,64	150 139,28 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 8 ml	80 mg	5909990777020	249,48 zł	688 253,95	581 068,05 zł
Docetaxel - Ebewe	1 fiol. a 16 ml	160 mg	5909990850280	498,96 zł	847 151,82	628 804,86 zł
1028.2 Methotrexatum inj.						
Methotrexat - Ebewe	1 fiol. a 4 ml	100 mg/ml	5909990333936	396,90 zł	12 969 036,50	1 006 191,22 zł

Tabela 25.
Średni koszt substancji składających się KCP za mg

Substancja	Cena realna za mg	Cena NFZ za mg
Docetaksel	0,85 zł	4,17 zł
Metotreksat	0,08 zł	0,08 zł

Dawkowanie metotreksatu oraz docetakselu przedstawiono w rozdziale 2.9. W analizie podstawowej w przypadku docetakselu przyjęto dawkę 75 mg/m² p.c., zaś w analizie wrażliwości 30 mg/m² p.c. (wariant F1). Z uwagi na fakt, iż schematy dawkowania tych substancji uzależnione są od powierzchni ciała pacjenta, średnią powierzchnię ciała przyjęto na podstawie danych z badania CheckMate 141 na poziomie 1,79 m². W analizie wrażliwości rozważono zmianę parametru o +/-20% (warianty D1, D2).

W tabeli poniżej zestawiono koszty terapii KCP w zależności od przyjętych założeń analizy (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszt terapii KCP na cykl

Wariant analizy	Z RSS	Bez RSS
Analiza podstawowa	88,54 zł	391,68 zł
Wariant D1^a	70,84 zł	313,34 zł
Wariant D2^b	106,25 zł	470,01 zł
Wariant E1^c	152,41 zł	746,95 zł
Wariant E2^d	22,22 zł	22,73 zł
Wariant F1^e	104,07 zł	467,78zł

a) o 20% niższa p.c. pacjentów; b) o 20% wyższa p.c. pacjentów; c) 100% udział docetakselu w ramach KCP; d) 100% udział metotreksatu w ramach KCP; e) docetaksel podawany w dawce 30 mg/m² p.c. raz na tydzień;

2.12.2.3. Niewykorzystanie części produktu (*wastage*)

Ze względu na schematy dawkowania uwzględnionych w analizie substancji, w ramach których wyliczenie wielkości dawki leku oparte jest na średniej masie lub powierzchni ciała pacjenta, u części pacjentów po przygotowaniu infuzji część leku w opakowaniu pozostaje niewykorzystana. Stabilność chemiczna i fizyczna produktu Opdivo® wynosi 24 godziny, natomiast docetakselu 48 godzin [3, 21, 22]. Po tym czasie leki należy wyrzucić, co powoduje powstawanie kosztu po stronie świadczeniodawcy związanego z niewykorzystaniem tej części leku, tzw. *wastage*.

Zgodnie z ChPL [23] roztwór metotreksatu do infuzji po otwarciu przechowywany w odpowiedniej temperaturze nadaje się do kolejnego użycia przez 28 dni. Metotreksat podawany jest pacjentom co tydzień, w związku z tym założono, że nie są generowane koszty związane z niewykorzystaniem części opakowania tego leku.

W analizie podstawowej koszty terapii niwolumabem oraz KCP oszacowano przy braku uwzględnienia strat wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leku (bez uwzględnienia *wastage*) - zgodnie z zapisami NFZ dotyczącymi sposobu refundacji niewykorzystanej części leku w ramach programów lekowych [24]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszty terapii oszacowano przy uwzględnieniu strat wynikających z używania niepełnych opakowań leku (wariant z uwzględnieniem *wastage*) – scenariusz G1.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty przypadające na cykl w modelu dla uwzględnionych w analizie interwencji (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt terapii na cykl w zależności od założeń dotyczących *wastage*

Terapia	Z RSS		Bez RSS	
	Analiza podstawowa	Wariant G1	Analiza podstawowa	Wariant G1
Niwolumab				
KCP	88,54 zł	91,87 zł	391,68 zł	407,98 zł

2.12.3. Pozostałe kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki końca życia.

Oszacowanie pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [11]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu tych kosztów są również założeniami tej analizy. Zestawienie wartości uwzględnionych w analizie wpływu na budżet zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Pozostałe koszty (na cykl) uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Wariant analizy	NVB	KCP	
Koszty podania leków	Podstawowy	973,44 zł	999,97 zł	
	Wariant E1 ^{a)}	973,44 zł	504,75 zł	
	Wariant E2 ^{b)}	973,44 zł	1 514,24 zł	
	Wariant F1 ^{c)}	973,44 zł	1 514,24 zł	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Podstawowy	356,35 zł	0,00 zł	
	Wariant H1 ^{d)}	0,00 zł	0,00 zł	
Koszty monitorowania terapii	Podstawowy	94,75 zł	124,37 zł	
	Wariant H1 ^{d)}	95,35 zł	124,37 zł	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt na pacjenta leczonego daną interwencją)	Podstawowy	27,18 zł	269,63 zł	
Koszty leczenia po progresji choroby	Podstawowy	Perspektywa NFZ	222,51 zł	222,51 zł
		Perspektywa NFZ + pacjent	312,77 zł	312,77 zł
Koszty opieki końca życia*	Podstawowy	2 257,55 zł	2 257,55 zł	

Kategoria kosztowa	Wariant analizy	NVB	KCP
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

* Koszt tygodniowy
a) 100% udział docetakselu w ramach KCP; b) 100% udział metotreksatu w ramach KCP; c) docetaksel podawany w dawce 30 mg/m² p.c. raz na tydzień; d) koszt kwalifikacji i monitorowania PL na podstawie diagnostyki PL B.52; e) 20% niższa p.c. pacjentów; f) 20% wyższa p.c. pacjentów; g) koszty terapii z uwzględnieniem *wastage*

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są w analizie jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu dla wszystkich pacjentów stosujących niwolumab lub KCP. W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjentom naliczane są koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia oraz, w przypadku zgonu, koszty opieki terminalnej. Dodatkowo, w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem w uproszczony sposób naliczany jest koszt terapii kolejnej linii, tj. całościowo w chwili wystąpienia progresji po terapii niwolumabem. Założenie to ma charakter konserwatywny.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: prognoza liczby nowych rozpoznań nowotworów głowy i szyi w Polsce na lata 2015-2020,
 - wariant B: odsetek pacjentów z NPGS wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi,
- charakterystyka początkowa populacji:
 - wariant C: masa ciała pacjentów,
 - wariant D: powierzchnia ciała pacjentów,
- parametry kosztowe:

- wariant E: udziały poszczególnych leków uwzględnianych w ramach chemioterapii paliatywnej,
- wariant F: dawkowanie docetakselu,
- wariant G: uwzględnienie *wastage*,
- wariant H: koszty kwalifikacji i monitorowania w PL,
- wariant I: koszty terapii NVB u pacjentów, którzy po raz pierwszy spełnili kryteria włączenia do leczenia NVB przed 2018 rokiem,
- wariant J: udziały poszczególnych terapii w scenariuszu nowym,
- wariant K: czas trwania leczenia niwolumabem i KCP.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [REDACTED]. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących niwolumab wynosi 0 pacjentów (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie KCP w danym roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL przed 2018 r.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 30.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie NVB w danym roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie KCP w danym roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL przed 2018 r.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny ani pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Opdivo® w populacji docelowej analizy.

3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.2.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków,

koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED] (Tabela 31).

Tabela 31.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KCP	0,05 mln zł	0,07 mln zł	0,07 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,06 mln zł	1,54 mln zł	1,63 mln zł
Podanie leków	0,62 mln zł	0,77 mln zł	0,79 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,10 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,06 mln zł	0,06 mln zł	0,06 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,07 mln zł	0,18 mln zł	0,22 mln zł
Opieka końca życia	0,23 mln zł	0,43 mln zł	0,47 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1.2. Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED] (Tabela 32).

Tabela 32.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KCP	0,05 mln zł	0,07 mln zł	0,07 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,09 mln zł	1,61 mln zł	1,72 mln zł
Podanie leków	0,62 mln zł	0,77 mln zł	0,79 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,10 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,06 mln zł	0,06 mln zł	0,06 mln zł

Rok	2018	2019	2020
Leczenie po progresji choroby	0,10 mln zł	0,26 mln zł	0,31 mln zł
Opieka końca życia	0,23 mln zł	0,43 mln zł	0,47 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Razem			

3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.2.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia) wyniosą około 1,30 mln zł w 2018 roku, 1,84 mln zł w 2019 roku oraz 1,94 mln zł w 2020 roku (Tabela 33).

Tabela 33.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący bez uwzględnienia RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	0,24 mln zł	0,30 mln zł	0,31 mln zł
Niwolumab	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
KCP	0,24 mln zł	0,30 mln zł	0,31 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,06 mln zł	1,54 mln zł	1,63 mln zł
Podanie leków	0,62 mln zł	0,77 mln zł	0,79 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,10 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,06 mln zł	0,06 mln zł	0,06 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,07 mln zł	0,18 mln zł	0,22 mln zł
Opieka końca życia	0,23 mln zł	0,43 mln zł	0,47 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Razem	1,30 mln zł	1,84 mln zł	1,94 mln zł

3.2.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby

i koszty opieki końca życia) wyniosą około 1,33 mln zł w 2018 roku, 1,91 mln zł w 2019 roku oraz 2,03 mln zł w 2020 roku (Tabela 34).

Tabela 34.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący bez uwzględnienia RSS

Rok refundacji	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	0,24 mln zł	0,30 mln zł	0,31 mln zł
Niwolumab	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
KCP	0,24 mln zł	0,30 mln zł	0,31 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,09 mln zł	1,61 mln zł	1,72 mln zł
Podanie leków	0,62 mln zł	0,77 mln zł	0,79 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,10 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,06 mln zł	0,06 mln zł	0,06 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,10 mln zł	0,26 mln zł	0,31 mln zł
Opieka końca życia	0,23 mln zł	0,43 mln zł	0,47 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Razem	1,33 mln zł	1,91 mln zł	2,03 mln zł

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.3.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 35.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Nivolumab			
KCP	0,01 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,45 mln zł	2,04 mln zł	2,21 mln zł
Podanie leków	0,80 mln zł	1,03 mln zł	1,10 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,11 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,09 mln zł	0,24 mln zł	0,31 mln zł
Opieka końca życia	0,25 mln zł	0,41 mln zł	0,43 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,12 mln zł	0,18 mln zł	0,18 mln zł
Razem			

3.3.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) na nowy preparat wyniosą około [REDACTED]

Tabela 36.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Nivolumab			
KCP	0,01 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,49 mln zł	2,14 mln zł	2,34 mln zł
Podanie leków	0,80 mln zł	1,03 mln zł	1,10 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,11 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,13 mln zł	0,34 mln zł	0,44 mln zł

Rok	2018	2019	2020
Opieka końca życia	0,25 mln zł	0,41 mln zł	0,43 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,12 mln zł	0,18 mln zł	0,18 mln zł
Razem			

3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat bez uwzględnienia RSS wyniosą około

Tabela 37.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS

Rok refundacji	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Nivolumab			
KCP	0,05 mln zł	0,01 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,48 mln zł	2,08 mln zł	2,26 mln zł
Podanie leków	0,80 mln zł	1,03 mln zł	1,10 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,11 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,09 mln zł	0,24 mln zł	0,31 mln zł
Opieka końca życia	0,25 mln zł	0,41 mln zł	0,43 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,15 mln zł	0,22 mln zł	0,23 mln zł
Razem			

3.3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) na nowy preparat bez uwzględnienia RSS wyniosą około

Tabela 38.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS

Rok refundacji	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Nivolumab			
KCP	0,05 mln zł	0,01 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	1,52 mln zł	2,18 mln zł	2,38 mln zł
Podanie leków	0,80 mln zł	1,03 mln zł	1,10 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,08 mln zł	0,10 mln zł	0,11 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,13 mln zł	0,34 mln zł	0,44 mln zł
Opieka końca życia	0,25 mln zł	0,41 mln zł	0,43 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,15 mln zł	0,22 mln zł	0,23 mln zł
Razem			

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.4.1.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą około [REDACTED]

Tabela 39.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Niwolumab			
KCP	-0,04 mln zł	-0,07 mln zł	-0,07 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	0,39 mln zł	0,50 mln zł	0,58 mln zł
Podanie leków	0,19 mln zł	0,25 mln zł	0,31 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,04 mln zł	-0,05 mln zł	-0,05 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł
Opieka końca życia	0,02 mln zł	-0,02 mln zł	-0,04 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,12 mln zł	0,18 mln zł	0,18 mln zł
Razem			

3.4.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą około

Tabela 40.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – z uwzględnieniem RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:			
Niwolumab			
KCP	-0,04 mln zł	-0,07 mln zł	-0,07 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	0,39 mln zł	0,53 mln zł	0,62 mln zł
Podanie leków	0,19 mln zł	0,25 mln zł	0,31 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,04 mln zł	-0,05 mln zł	-0,05 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,03 mln zł	0,09 mln zł	0,13 mln zł
Opieka końca życia	0,02 mln zł	-0,02 mln zł	-0,04 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,12 mln zł	0,18 mln zł	0,18 mln zł
Razem			

3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.4.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą około [REDACTED]

Tabela 41.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nivolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KCP	-0,19 mln zł	-0,29 mln zł	-0,31 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	0,42 mln zł	0,55 mln zł	0,63 mln zł
Podanie leków	0,19 mln zł	0,25 mln zł	0,31 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,04 mln zł	-0,05 mln zł	-0,05 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł
Opieka końca życia	0,02 mln zł	-0,02 mln zł	-0,04 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,15 mln zł	0,22 mln zł	0,23 mln zł
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą około [REDACTED]

Tabela 42.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – bez uwzględnienia RSS

Rok	2018	2019	2020
Wydatki na leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nivolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KCP	-0,19 mln zł	-0,29 mln zł	-0,31 mln zł
Pozostałe wydatki, w tym:	0,43 mln zł	0,57 mln zł	0,66 mln zł
Podanie leków	0,19 mln zł	0,25 mln zł	0,31 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,08 mln zł	0,08 mln zł	0,08 mln zł
Monitorowanie terapii	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł

Rok	2018	2019	2020
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,04 mln zł	-0,05 mln zł	-0,05 mln zł
Leczenie po progresji choroby	0,03 mln zł	0,09 mln zł	0,13 mln zł
Opieka końca życia	0,02 mln zł	-0,02 mln zł	-0,04 mln zł
Kolejne linie leczenia	0,15 mln zł	0,22 mln zł	0,23 mln zł
Razem			

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 43.
Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących niwolumab			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy			
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			

Tabela 44.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2018	2019	2020

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2018	2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) podawany jest pacjentom w formie 60-minutowego wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie preparatem Opdivo® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów [3].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania produktu Opdivo® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka głowy i szyi. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka głowy i szyi będą w stanie prowadzić również terapię niwolumabem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Opdivo® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Opdivo® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dostępne dla pacjentów z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Opdivo® w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła i krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Tabela 45.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie niwolumabu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nawrotowym nowotworem głowy i szyi pochodzenia nabłonkowego w obrębie jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [REDACTED]

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny ani pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Opdivo® w populacji docelowej analizy.

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby i koszty opieki końca życia wyniosą około [REDACTED]

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) na nowy preparat wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, koszty

kwalfikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby, koszty leczenia kolejnych linii i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby, koszty leczenia kolejnych linii i koszty opieki końca życia) wyniosą około [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą około [REDACTED]

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą około [REDACTED]

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania niwolumabu (Opdivo®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Związane jest to z wyższym miesięcznym kosztem terapii z zastosowaniem niwolumabu oraz dłuższym czasem jej trwania w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy także zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odnoszą pacjenci stosujący niwolumab, przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji oraz osiągając dłuższe przeżycie całkowite niż w przypadku zastosowania obecnie finansowanych schematów leczenia. Wprowadzenie projektowanego programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wydatki płatnika publicznego przy jednoczesnym wzroście wyników zdrowotnych uzyskanych w ocenianej populacji chorych wyrażonych w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji.

7. OGRANICZENIA

- Ograniczenia analizy klinicznej dotyczące odnalezionych badań klinicznych są również ograniczeniami tej analizy [20].
- Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej – w związku z wykorzystaniem danych zaczerpniętych z tej analizy oraz przyjęciem wspólnej metodyki w zakresie analizy kosztów rozważanych schematów leczenia - są również ograniczeniami tej analizy [11].
- Ze względu na sposób prezentacji danych KRN (5-letnie przedziały wiekowe), przyjęto, że liczba nowych przypadków raka głowy i szyi w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać danym o zapadalności dla tej jednostki chorobowej dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne – niwolumab jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a ze względu na wyższą zapadalność na raka głowy i szyi w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Parametry służące do oszacowania wielkości populacji docelowej w znacznej mierze pochodziły

- W analizie uwzględnieni zostali pacjenci, którzy kryteria włączenia do PL spełniali w latach poprzedzających zakładany moment jego wprowadzenia (tj. 1 stycznia 2018 r.) i nadal żyją w 2018 roku. Śmiertelność tych pacjentów modelowano w analizie na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, co może nie odzwierciedlać ich rzeczywistej śmiertelności. Ponadto analiza kosztów ich leczenia została – w warunkach braku precyzyjnych danych o stosowanych schematach leczenia i ich efektach – znacząco uproszczona, przy uwzględnieniu założeń konserwatywnych. W szczególności w przypadku wyżej wymienionej grupy pacjentów nie są naliczane koszty leczenia w scenariuszu istniejącym, zaś w scenariuszu nowym pacjenci z rozważanej grupy są równomiernie w ciągu roku włączani do terapii NVB, zgodnie z założonym rozpowszechnieniem tego leku w populacji docelowej.
- W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów w populacji docelowej określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku kalendarzowym.
- Założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® w leczeniu populacji docelowej rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej w pierwszym roku będzie takie samo jak rozpowszechnienie przeciwciał anti-PD-1 (niwolumabu, pembrolizumabu) w pierwszym roku ich refundacji w leczeniu czerniaka złośliwego w Polsce. Przyjęto, że w drugim i trzecim roku refundacji rozpowszechnienie niwolumabu będzie wynosiło 100%. W rzeczywistości rozpowszechnienie tego leku w populacji docelowej może być odmienne od założonego. W analizie wrażliwości założono 100% rozpowszechnienie niwolumabu w całym horyzoncie analizy. Założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – niwolumab jest droższy od komparatorów.

- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym, założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie ogólnodostępnych danych KRN, danych epidemiologicznych oraz [REDAKTOWANE]. Z uwagi na różny sposób leczenia pacjentów w zależności od stadium choroby, umiejscowienia oraz wielkości guza, w analizie, szacując liczebność populacji docelowej, uwzględniono dwie ścieżki leczenia: paliatywną oraz radykalną. W wyniku przeprowadzonego przeszukania literatury w analizie określono odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi wśród pacjentów z rakiem głowy i szyi oraz odsetek pacjentów leczonych radykalnie i paliatywnie. Pozostałe parametry oszacowano w oparciu [REDAKTOWANE] i dane z badania klinicznego CheckMate 141. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono testowanie parametrów uwzględnionych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej mające na celu oszacowanie niepewności związanej z tym parametrem.

Wydatki w populacji docelowej modelowane są na podstawie danych z analizy ekonomicznej w zakresie kosztów i efektywności terapii. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Opdivo® w pierwszym roku refundacji niwolumab przejmie 78,9% udziałów rynku. W kolejnych latach przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu będzie wynosiło 100%. W analizie klinicznej Wojciechowski 2017 [20] wykazano, że w populacji docelowej niwolumab w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, poprawia jakość życia oraz redukuje ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem. Ze względu na fakt, iż niwolumab jest droższy od komparatora, założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu w leczeniu populacji docelowej. Należy jednak mieć na uwadze, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia leczenia, ale też znacznego wydłużenia przeżycia pacjentów, dla których lek Opdivo® będzie terapią ratującą życie. Dodatkowo spora część spośród przyjętych w analizie założeń to założenia konserwatywne, przy których wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu są wyższe niż w przypadku zmiany założeń.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. HTA Consulting.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (29.8.2017).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®(niwolumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (17.8.2017).
4. OPDIVO® - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf (30.6.2017).
5. Raporty | KRN. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (30.6.2017).
6. Golusiński W, Sówka M, Uczułka R, i in. Rola zespołu interdyscyplinarnego w diagnostyce i leczeniu chorych z nowotworami krtani i gardła dolnego. *Otolaryngologia Polska*. 2013; 67(4):198–203.
7. Lewandowski, L, Osmola, K, Nowaczyk M. Nowotwory złośliwe jamy ustnej i szyi w materiale Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej w Poznaniu w okresie 2002–2004. *Otolaryngologia Polska*. 2007; 61(3):286–289.
8. Więckiewicz W. Epidemiologiczna analiza zachorowalności na nowotwory twarzy i szyi w regionie Dolnego Śląska. *Dental Forum*. 2005; 32(2):23–26.
9. Klimala K. Ocena częstości występowania nowotworów złośliwych w zakresie ORL w latach 1977-1991. *Otolaryngologia Polska*. 1994; 48(16):328–333.
10. ██████████
11. ██████████ Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. HTA Consulting.
12. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, i in. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19):1856–1867.
13. Projekt programu lekowego: Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).
14. IKAR pro. <http://ikarpro.pl/> (29.6.2017).
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (11.7.2017).
16. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.9.2016).
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
18. Leczenie radykalne i paliatywne - Forum Onkologiczne. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/news.php?subaction=showfull&id=1236718479&archive=> (27.9.2017).
19. Clinical Study Report for Study CA209141. An open label, randomized phase 3 clinical trial of nivolumab vs therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).
20. ██████████ Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. HTA Consulting.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.7.2017).
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Camitotic. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477> (21.7.2017).

23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321> (21.7.2017).
24. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html> (21.9.2017).
25. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (30.6.2017).
26. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (30.6.2017).
27. Rusin P, Markiewicz L, Majsterek I. Uwarunkowania genetyczne nowotworów głowy i szyi. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*. 2008; 62:490–501.
28. Sawicki M, Szudy A, Szczyrek M, i in. Molecularly targeted therapies in head and neck cancers. *Otolaryngologia Polska*. 2012; 66(5):307–312.
29. Polz D, Morshed K, Stec A, i in. Do polyomavirus hominis strains BK and JC play a role in oral squamous cell carcinoma? *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2015; 22(1):106–109.
30. Zhi X, Lamperska K, Golusinski P, i in. Gene expression analysis of head and neck squamous cell carcinoma survival and recurrence. *Oncotarget*. 2015; 6(1):547–555.
31. Kopczyński P, Flieger R. Markery nowotworowe stosowane w diagnostyce, monitorowaniu leczenia i prognozowaniu nowotworów głowy i szyi. 2013; 35(205):37–38.
32. Jagielska B. Współczesne zasady leczenia nowotworów głowy i szyi. *Farmacja Polska*. 2006; 62(6):.
33. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx (27.9.2017).
34. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, SozańskaSolak A, i in. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*. 2012; (2):41–47.
35. Rutkowski P, Wysocki PJ. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skóry. PTOK http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf (11.7.2017).
36. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, i in. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011; 74(3):462–468.
37. Krzakowski M. Postępy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. <http://docplayer.pl/1938977-Postepy-w-leczeniu-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-advances-in-management-of-non-small-cell-lung-cancer.html> (11.7.2017).
38. Knetki-Wróblewska M, Płuzański A, Krzakowski M. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 7(1):1–8.
39. Jassem J, Biernat W, Bryl M, i in. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014; 64(1):61–75.
40. AOTMiT. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf (11.7.2017).
41. AOTMiT. Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg; Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf (11.7.2017).
42. Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9272/7892 (11.7.2017).
43. Analiza wpływu na budżet. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/AW/186_AW_3_OT-4651-30_Opdivo_rak_nerki_2016.11.10.pdf (12.7.2017).
44. Analiza wpływu na budżet. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AW/064_AW_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_BIA_30.06.2017.pdf (13.7.2017).
45. Stelmach A, Potemski P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. PTOK

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf (28.8.2017).

46. Antoniewicz AA. *Analiza przydatności klinicznej własnej metody rekonstrukcji jelitowej pęcherza moczowego u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza z powodu raka*. 2013.
47. Sternberg CN, Skoneczna IA, Castellano D, i in. Larotaxel with Cisplatin in the first-line treatment of locally advanced/metastatic urothelial tract or bladder cancer: a randomized, active-controlled, phase III trial (CILAB). *Oncology*. 2013; 85(4):208–215.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2017 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku	11
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 4.	Liczba nowych rozpoznań raka głowy i szyi w Polsce – prognoza na lata 2015-2020	19
Tabela 5.	Liczba nowych rozpoznań NPGS	20
Tabela 6.	Rozkład pacjentów z NPGS ze względu na rodzaj leczenia	20
Tabela 7.	Odsetki pacjentów z progresją po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia – opinia ekspertów	21
Tabela 8.	Czas od diagnozy do wystąpienia progresji choroby po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny – opinia ekspertów	22
Tabela 9.	Odsetek pacjentów, którzy dożyją do 2018 roku, spośród pacjentów spełniających (po raz pierwszy) kryteria kwalifikacji do terapii Opdivo® w kolejnych latach	22
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej w latach 2018-2020 – wariant podstawowy	24
Tabela 11.	Liczebność populacji, u której można zastosować Opdivo®	24
Tabela 12.	Udziały leków wchodzących w skład KCP	25
Tabela 13.	Liczba osób w PL B.59 leczonych niwolumabem i pembrolizumabem	26
Tabela 14.	Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu leczenia czerniaka – dane Wnioskodawców	26
Tabela 15.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym w kolejnych latach	27
Tabela 16.	Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie	28
Tabela 17.	Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w analizie	28
Tabela 18.	Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie wrażliwości	28
Tabela 19.	Czas trwania terapii i przeżycie pacjentów – założenia analizy	29
Tabela 20.	Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w analizie	30
Tabela 21.	Cena preparatu Opdivo® refundowanego w ramach programu lekowego B.59	31
Tabela 22.	Cena produktu Opdivo® uwzględniona w analizie	32
Tabela 23.	Koszt terapii niwolumabem	32
Tabela 24.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie	33
Tabela 25.	Średni koszt substancji składających się KCP za mg	33
Tabela 26.	Koszt terapii KCP na cykl	34
Tabela 27.	Koszt terapii na cykl w zależności od założeń dotyczących wastage	34
Tabela 28.	Pozostałe koszty (na cykl) uwzględnione w analizie	35
Tabela 29.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz istniejący	38
Tabela 30.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz nowy	38
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS	39
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS	39
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący bez uwzględnienia RSS	40
Tabela 34.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący bez uwzględnienia RSS	41
Tabela 35.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	42
Tabela 36.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	42
Tabela 37.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	43
Tabela 38.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	44
Tabela 39.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 40.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 41.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS	46
Tabela 42.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – bez uwzględnienia RSS	46
Tabela 43.	Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacja docelowa	47
Tabela 44.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki	47

Tabela 45.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu ze środków publicznych	49
Tabela 46.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	62
Tabela 47.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	64
Tabela 48.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS	65
Tabela 49.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS	66
Tabela 51.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS	67
Tabela 52.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS	68
Tabela 53.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	68
Tabela 54.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS	69
Tabela 55.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS	70
Tabela 56.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	72
Tabela 57.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	72
Tabela 58.	Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa.....	73
Tabela 59.	Liczba nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi (ICD-10: C01 – C06, C09 – C10, C12 – C14, C32) – dane KRN.....	75
Tabela 60.	Prognoza liczby nowych zachorowań na nowotwory jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10: C01–C06, C09–C10, C12–C14, C32) na lata 2015-2020	75
Tabela 61.	Odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi	76
Tabela 62.	Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym wśród chorych z nowotworem głowy i szyi – wartości z badań	77
Tabela 63.	Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym wśród chorych z nowotworem głowy i szyi – wartości w analizie	77
Tabela 64.	Rozkład pacjentów między poszczególne schematy leczenia uwzględnione w badaniu Golusiński 2013 [6] (gr. I – chorzy kwalifikowani do leczenia w latach 2007–2010 bez zespołu interdyscyplinarnego, gr. II – w latach 2010–2012 z zespołem interdyscyplinarnym)	78
Tabela 65.	Odsetki pacjentów leczonych paliatywnie oraz radykalnie	78
Tabela 66.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	79
Tabela 67.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)	79
Tabela 68.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy).....	80
Tabela 69.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	81
Tabela 70.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – niedrobnokomórkowy rak płuca.....	81
Tabela 71.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak nerkowokomórkowy.....	82
Tabela 72.	Liczebność populacji chorych na chłoniaka Hodgkina.....	83
Tabela 73.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na złośliwy nowotwór pęcherza moczowego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)	83
Tabela 74.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak urotelialny.....	84

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 46.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 1.3	Str. 10
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.7	Str. 24
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz.2.6	Str. 18
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.2.5	Str. 18
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.1	Str. 38
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	Str. 10
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz.3.2	Str. 38
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz.3.2.2	Str. 40
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.3.2	Str. 43
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1.2	Str. 65
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.1.5	Str. 13
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.1.5	Str. 13
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Załączono
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4	Str. 17

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. A.1	Str. 64	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.1 Rozdz. 3.3.1 Rozdz. 3.4.1	Str. 38 Str. 41 Str. 44
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.2 Rozdz. 3.3.2 Rozdz. 3.4.2	Str. 40 Str. 43 Str. 46
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy		
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.12.1	Str. 30	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 57	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 57	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 47.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2018	2019	2020	
Prognoza liczby nowych pacjentów z nowotworami głowy i szyi na lata 2015-2020	A0	271	213	216	Rozdział 2.6
	A1	284	224	227	
Odsetek pacjentów z NGPS	B0				Rozdz. 2.6
	B1				
	B2				
Masa ciała pacjentów	C0				Rozdz. 2.9
	C1				
	C2				
Powierzchnia ciała pacjentów	D0				Rozdz. 2.9
	D1				
	D2				
Udziały leków wchodzących w skład KCP	E0				Rozdz. 2.8
	E1				
	E2				
Dawkowanie docetakselu	F0	75 mg/m ² co trzy tygodnie			Rozdz. 2.9
	F1	30 mg/m ² co tydzień			
Uwzględnienie wastage	G0	Brak wastage			Rozdz. 2.12.2.3
	G1	Uwzględnienie wastage			
Koszt kwalifikacji i monitorowania w PL	H0	122,07 zł			Rozdz. 2.12
	H1	95,35 zł			
Koszty terapii NVB u pacjentów, którzy po raz pierwszy spełnili kryteria włączenia do leczenia NVB przed 2018 rokiem	I0	Uwzględnione w analizie			Rozdz. 2.12
	I1	Nieuwzględnione w analizie			

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2018	2019	2020	
Udziały terapii w scenariuszu nowym	J0	Niwolumab 78,9% KCP 21,1%	Niwolumab 100% KCP 0%	Niwolumab 100% KCP 0%	Rozdz. 2.8
	J1	Niwolumab 100% KCP 0%	Niwolumab 100% KCP 0%	Niwolumab 100% KCP 0%	
Czas trwania leczenia niwolumabem i KCP	K0	Krzywa PFS – dwa niezależne modele, rozkład uogólniony gamma			Rozdz. 2.10
	K1	Krzywa PFS – jeden model, rozkład uogólniony gamma rozkład gamma			
	K2	Krzywa PFS – jeden model, rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi (szanse)			
	K3	Na podstawie krzywej TTD – dwa niezależne modele, rozkład sklepany z 2 węzłami wewnętrznymi - hazard			

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

A.1.2.1 Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

Wydatki płatnika publicznego

Tabela 48.
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 49.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

Tabela 50.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■						
■						

A.1.2.2 Wydatki przy braku uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

Wydatki płatnika publicznego

Tabela 52.
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

Tabela 53.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■						
■						

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

Tabela 54. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 55.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab			Wydatki całkowite		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████
■	████████	████████	████████	████████	████████	████████

A.1.3. Podsumowanie

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant C1) i maksymalny (wariant C2) dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie. Oba warianty odnoszą się do średniej masy ciała pacjentów, która została w nich odpowiednio zmniejszona i zwiększona o 20% w stosunku do wartości przyjętej w analizie podstawowej. Wybór wariantów minimalnego i maksymalnego dla całkowitych wydatków inkrementalnych jest jednakowy dla analizy

z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS, a także w analizie z perspektywy płatnika publicznego, jak i łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [REDAKTOWANE]

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [REDAKTOWANE]

A.2. Uwzględnione dane

A.2.1. Źródła danych

Przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej skorzystano z następujących źródeł danych:

- raporty Krajowego Rejestru Nowotworów,
- badania epidemiologiczne,

Szczegółowe omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale A.2.2.

Dodatkowo w celu oszacowania wydatków poniesionych na leczenie w rozważanej populacji chorych skorzystano z danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej w zakresie rozkładu kohorty pacjentów między stany „brak progresji choroby” i „zgon” determinujące odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem NVB i KCP oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon, w kolejnych cyklach modelu. W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono rozkład kohorty określony w analizie podstawowej opracowanej analizy ekonomicznej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości niniejszej analizy (warianty K1-K3) testowano wpływ alternatywnych założeń w tym zakresie rozważanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości analizy CUA. Szczegółowe omówienie sposobu wyznaczenia uwzględnionych rozkładów przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej [11], zaś wartości uwzględnione w tym zakresie w analizie wpływu na budżet przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zapadalności na raka głowy i szyi w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów głowy i szyi (kod wg klasyfikacji ICD 10: C01 – C06, C09 – C10, C12 – C14, C32) [5].

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych: PubMed [25] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [26]. Poszukiwano polskich danych dotyczących zapadalności na nowotwory głowy i szyi, odsetka pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi, odsetka osób po wystąpieniu progresji w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz odsetka pacjentów leczonych paliatywnie i radykalnie.

Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 56, Tabela 57).

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(„head and neck” AND (tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous)) OR "Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck"	88 227
#2	population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR register OR database OR cross-sectional OR cohort	3 730 289
#3	#1 AND #2	19 636
#4	Poland OR Polish	308 460
#5	#3 AND #4	247
Data ostatniego przeszukania: 6 lipca 2017		

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	NOWOTWORY GŁOWY I SZYI - EPIDEMIOLOGIA	31
Data przeszukania: 10 lipiec 2017		

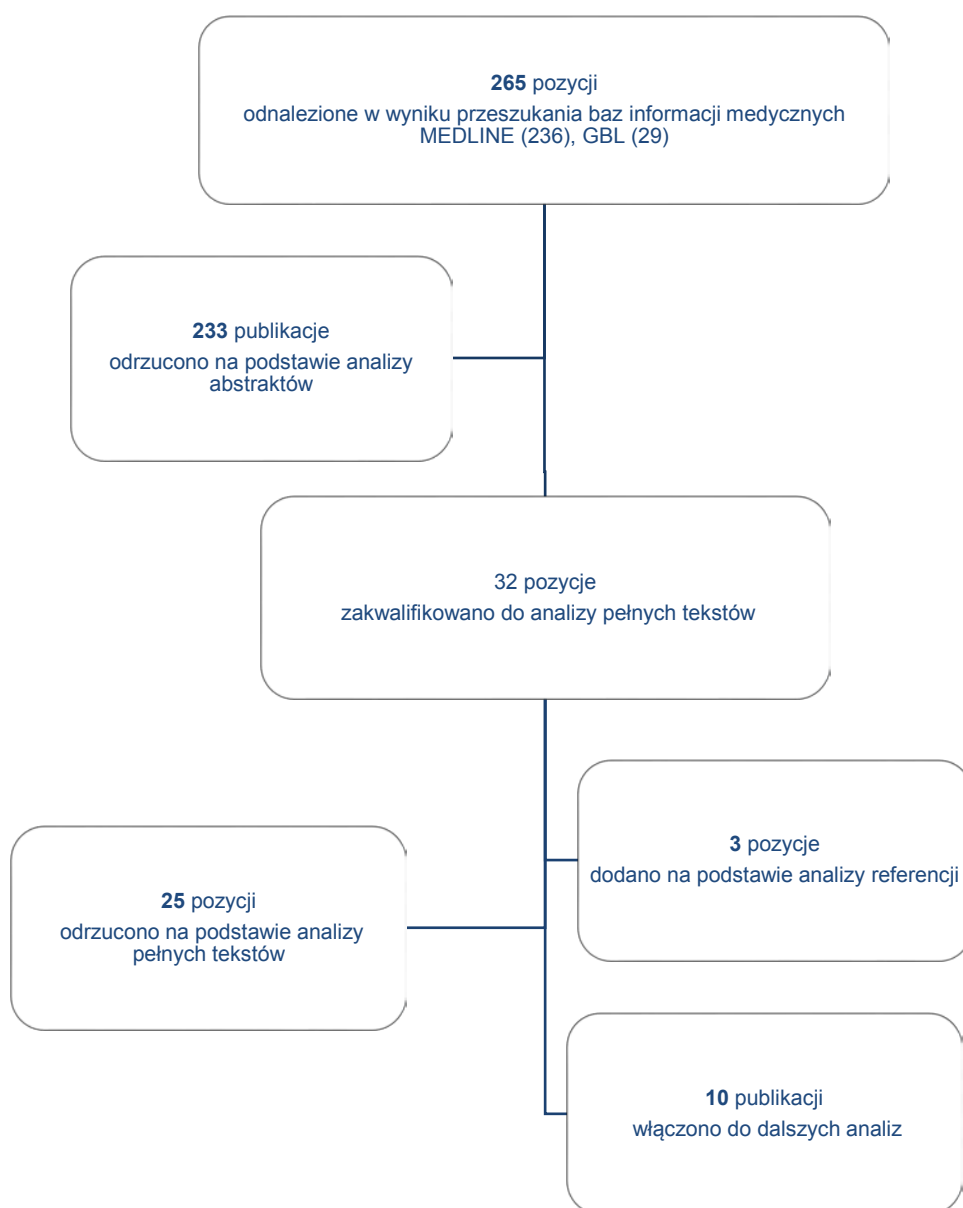
W wyniku przeszukania bazy PubMed oraz GBL zgodnie z zamieszczonymi strategiami (Tabela 47, Tabela 56) zidentyfikowanych zostało 278 pozycji, z których do następnego etapu prac zakwalifikowano 33 doniesienia. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów badań wybrano 10 niepowtarzających się publikacji (w tym 3 publikacje na podstawie analizy referencji). Zestawienie poszukiwanych parametrów oraz źródła danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa

Parametr	Źródło
Odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi	Rusin 2008 [27], Sawicki 2012 [28], Polz 2015 [29], Zhi 2015 [30], Koczyński 2013 [31], Jagielska 2006 [32], Golusiński 2013 [6], Więckiewicz 2005 [8], Lewandowski 2007 [7], Klimala 1994 [9]
Odsetek pacjentów leczonych paliatywnie i radykalnie	Golusiński 2013 [6], Więckiewicz 2005 [8]

Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono w poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 2.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących epidemiologii nowotworów głowy i szyi



A.2.2. Analiza danych

W ramach analizy wpływu na budżet populację docelową zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani (wg kodów ICD-10: C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32), który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Zapadalność na nowotwory głowy i szyi

Głównym źródłem danych o zapadalności na raka głowy i szyi w Polsce uwzględnionym w analizie były raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5]. Innymi źródłami były regionalne rejestry nowotworów, publikacja mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz rejestr GLOBOCAN [33]. Ze względu na możliwe różnice w zbieraniu danych przez poszczególne rejestry regionalne, sposób raportowania danych uniemożliwiający wyodrębnienie właściwych projektowanemu programowi lekowemu kodów ICD-10 oraz fakt, iż obecnie główną bazą danych gromadzącą dane na temat nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zdecydowano się na uwzględnienie tylko danych dostępnych bezpośrednio na stronie internetowej KRN dla kodów ICD-10 C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32 (Tabela 59).

Populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych. Jednocześnie dane raportowane przez KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). W związku z tym w dalszej analizie uwzględniono skumulowane dane dla wyróżnionych kodów ICD-10 i grup wiekowych z zakresu 15-85+ w kolejnych latach 1999-2014 jako najbardziej zbliżone do liczby dorosłych pacjentów z rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, zdiagnozowanych w tych latach. Przyjęte podejście ma charakter konserwatywny – niwolumab jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a jednocześnie ze

względnie na wyższą zapadalność na raka jamy ustnej, gardła lub krtani w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 59.
Liczba nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi (ICD-10: C01 – C06, C09 – C10, C12 – C14, C32) – dane KRN

Rok	Liczba nowych zachorowań			Przyrost liczby nowych pacjentów w odniesieniu do roku poprzedniego
	Kobiety (15 – 85+)	Mężczyźni (15 – 85+)	Razem	
1999	624	3917	4541	-
2000	698	3950	4648	102,36%
2001	629	3824	4453	95,80%
2002	678	3693	4371	98,16%
2003	748	3859	4607	105,40%
2004	760	3782	4542	98,59%
2005	796	3946	4742	104,40%
2006	749	3865	4614	97,30%
2007	861	3943	4804	104,12%
2008	936	4001	4937	102,77%
2009	914	4129	5043	102,15%
2010	940	4012	4952	98,20%
2011	898	3998	4896	98,87%
2012	1062	4163	5225	106,72%
2013	1092	4145	5237	100,23%
2014	1149	4394	5543	105,84%
Średni roczny przyrost liczby nowych pacjentów				101,39%

Na podstawie danych KRN za lata 1999-2014 dokonano prognozy nowych rozpoznania raka jamy ustnej, gardła lub krtani na lata 2015-2020. W wariantcie podstawowym analizy prognozy dokonano przy założeniu trendu wykładniczego. W wariantcie dodatkowym założono stały wzrost populacji o około 1,39% rocznie, zgodnie ze średnim rocznym przyrostem liczby nowych przypadków raka jamy ustnej, gardła lub krtani odnotowanym w latach 1999-2014. Zestawienie liczb nowych zachorowań na nowotwory jamy ustnej, gardła lub krtani w latach 2015-2020 uzyskanych w wyniku zastosowanych obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Prognoza liczby nowych zachorowań na nowotwory jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10: C01–C06, C09–C10, C12–C14, C32) na lata 2015-2020

Liczba nowych zachorowań	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prognoza przy założeniu trendu wykładniczego	5353	5420	5488	5557	5627	5698
Prognoza przy założeniu stałego wzrostu populacji	5620	5699	5778	5858	5940	6023

Odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami jamy ustnej, gardła lub krtani

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 10 publikacji, w których raportowano odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi

Badanie	Odsetek
Rusin 2008 [27]	90%
Sawicki 2012 [28]	85%
Polz 2015 [29]	90%
Zhi 2015 [30]	90%
Kopczyński 2013 [31]	85% - 95%
Jagielska 2006 [32]	90%
Golusiński 2013 [6]	97%
Więckiewicz 2005 [8]	90%
Lewandowski 2007 [7]	89%
Klimala 1994 [9]	92%

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi odnaleziono w 4 publikacjach: Golusiński 2013 [6], Lewandowski 2007 [7], Więckiewicz 2005 [8], Klimala 1994 [9]. W pozostałych publikacjach, tj.: Rusin 2008 [27], Sawicki 2012 [28], Polz 2015 [29], Zhi 2015 [30], Kopczyński 2013 [31] oraz Jagielska 2006 [32], odsetki chorych z rakiem płaskonabłonkowym raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych.

Populację w badaniu Golusiński 2013 stanowiło 558 chorych leczonych na Oddziale Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w latach 2007–2011 z powodu nowotworu złośliwego krtani i gardła dolnego. Celem badania opisanego w publikacji Lewandowski 2007 było ustalenie częstości występowania nowotworów złośliwych, ich rodzajów i umiejscowienia oraz sposobów leczenia. Grupę badanych stanowiło 346 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej w Poznaniu w okresie 2002 – 2004 z powodu nowotworów złośliwych jamy ustnej, szczęk i szyi. Celem badania Więckiewicz 2005 była ocena częstości występowania choroby nowotworowej różnych okolic czaszki twarzowej w regionie Dolnego Śląska. Badaną grupę stanowiło 708 chorych z terenu Dolnego Śląska, leczonych w latach 1996–2000, zgłoszonych do rejestru nowotworów złośliwych. Celem pracy Klimala 1994 było dokonanie retrospektywnej analizy wyników badań histopatologicznych w celu określenia częstości występowania nowotworów złośliwych w wojewódzkim Oddziale Okręgowej Rady Lekarskiej w Częstochowie w latach 1977–1991 (Tabela 62).

Tabela 62.
Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym wśród chorych z nowotworem głowy i szyi – wartości z badań

Źródło danych	Liczba pacjentów	Odsetek
Klimala 1994 [9]	435	91,7%
Więckiewicz 2005 [8]	708	90,0%
Lewandowski 2007 [7]	346	89,2%
Golusiński 2013 [6]	558	97,0%
Średnia		92,13%

W analizie podstawowej uwzględniono polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Przyjęto, że odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wśród pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła lub krtani jest taki sam jak wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek oszacowano na 92,13% (Tabela 62). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny z wykorzystaniem wartości z publikacji Lewandowski 2007 oraz Golusiński 2013 (wariant B1, B2).

Tabela 63.
Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym wśród chorych z nowotworem głowy i szyi – wartości w analizie

Scenariusz analizy	Wartość	Źródło
Wariant podstawowy	92,1%	Golusiński 2013 [6], Lewandowski 2007 [7], Więckiewicz 2005 [8], Klimala 1994 [9]
Wariant A1	89,2%	Lewandowski 2007 [7]
Wariant A2	91,7%	Klimala 1994 [9]

Pacjenci leczeni radykalnie oraz paliatywnie

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby nowotworowej, umiejscowienie oraz rodzaj i wielkość guza, a także ogólny stan zdrowia chorego dobierane jest u niego odpowiednie leczenie: radykalne lub paliatywne. Leczenie radykalne ma na celu doprowadzić do całkowitego wyleczenia pacjenta. Oznacza to, iż zastosowane postępowanie lecznicze ma na celu zniszczenie wszystkich komórek raka w organizmie chorego. Leczenie paliatywne ma przede wszystkim na celu poprawę jakości życia chorego, ale także – w miarę możliwości – wydłużenie pozostałego czasu jego przeżycia. W leczeniu paliatywnym stosuje się podobne techniki leczenia jak w leczeniu radykalnym, jednak o mniejszej intensywności, aby nie pogorszyć jakości życia chorego. W związku z różnicami w procesie leczenia pacjentów z rakiem jamy ustnej, gardła i krtani oraz z uzyskanymi efektami w analizie, szacując liczebność populacji docelowej, uwzględniono dwie ścieżki leczenia pacjentów: paliatywną oraz radykalną.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania literatury zidentyfikowano publikację Golusiński 2013 [6]. Populację badania Golusiński 2013 [6] stanowiło 558 chorych leczonych na Oddziale Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w latach 2007–2011 z powodu nowotworu złośliwego krtani i gardła dolnego. W badaniu przedstawiono rozkład ocenianej populacji ze względu na otrzymywaną formę leczenia (Tabela 64).

Tabela 64.

Rozkład pacjentów między poszczególne schematy leczenia uwzględnione w badaniu Golusiński 2013 [6] (gr. I – chorzy kwalifikowani do leczenia w latach 2007–2010 bez zespołu interdyscyplinarnego, gr. II – w latach 2010–2012 z zespołem interdyscyplinarnym)

Schemat leczenia	Grupa I	Grupa II
Chordektomia laserowa	62 (19,9%)	62 (25,1%)
Laryngektomia częściowa +/- RT	14 (4,4%)	12 (5,0%)
Laryngektomia całkowita +/- RT	66 (21,3%)	65 (26,6%)
Samodzielna radio +/- chemioterapia radykalna	78 (25,1%)	38 (15,4%)
Radioterapia paliatywna	45 (14,2%)	41 (16,5%)
Leczenie objawowe	47 (15,1%)	28 (11,4%)
Razem	312 (100%)	346 (100%)

RT – radioterapia uzupełniająca

Zgodnie z opisem schematów leczenia uwzględnionych w badaniu Golusiński 2013, do leczenia paliatywnego przypisano liczbę pacjentów poddanych leczeniu objawowemu i radioterapii radykalnej, zaś do leczenia radykalnego pozostałe schematy leczenia uwzględnione w tym badaniu. Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej obliczono średni ważony liczebnościami obu grup odsetek pacjentów leczonych radykalnie (71,1%) oraz paliatywnie (28,9%).

Tabela 65.

Odsetki pacjentów leczonych paliatywnie oraz radykalnie

Źródło danych	Odsetek pacjentów leczonych paliatywnie	Odsetek pacjentów leczonych radykalnie
Golusiński 2013	28,9%	71,1%

A.3. Oszacowanie liczebności populacji, u której można zastosować preparat Opdivo®

A.3.1. Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Liczbę osób, u których zdiagnozowano płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych oszacowano z wykorzystaniem tych samych danych oraz metodyki obliczeń, co w przypadku szacowania liczebności populacji docelowej. Oszacowaną aktualną liczebność rozważanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Rok	2017
Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny	■

A.3.2. Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry, zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (kod wg klasyfikacji ICD-10: C43) w latach 1999–2014 [5]. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe) założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku 15 lat lub powyżej. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2015–2017 (Tabela 67).

Tabela 67.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2015	2016	2017
Liczba nowych rozpoznań czerniaka (C43)	3 144	3 245	3 346

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [34], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) stanowią 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia farmakologicznego, w tym z zastosowaniem niwolumabu. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego, wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia [35]. Niemniej jednak

u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zwyżając wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem zwyżającym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

W poniższej tabeli (Tabela 68) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z czerniakiem skóry kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z zapisem ChPL [3].

Tabela 68.
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Rok	2017
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego (C43)	3 346
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	2 677
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	669
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów*	260
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	■

* Na podstawie roku poprzedniego

A.3.3. Niedrobnokomórkowy rak płuca (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, niwolumab jest wskazany do leczenia miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [3].

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca, zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na ten typ nowotworu (ICD-10: C34) w latach 1999–2014 [5]. Analogicznie jak w przypadku czerniaka, ze względu na sposób prezentacji danych w raportach KRN (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków raka płuca w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku 15 lat lub powyżej. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2015–2020 (Tabela 69).

Tabela 69.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2015	2016	2017
Liczba nowych przypadków raka płuca (C34)	21 564	21 696	21 828

Do określenia odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wśród wszystkich przypadków raka płuca skorzystano z publikacji: Gridelli 2011 [36], Krzakowski 2004 [37], Knetki-Wróblewska 2011 [38] oraz Jassem 2014 [39]. W publikacji Knetki-Wróblewska 2011 przytoczono informacje, że rak niedrobnokomórkowy stanowi 80% wszystkich przypadków raka płuca, natomiast w pozostałych badaniach wartość ta wynosiła 85%. Dodatkowo odnaleziono dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [40, 41], w których podano, iż rak niedrobnokomórkowy stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca. Konserwatywnie założono, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich zachorowań na raka płuca.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca odnaleziono w publikacji Krzakowski 2009 [42] zgodnie, z którą zaawansowane stadium (stadium IIIB i IV) w momencie diagnozy stwierdza się u przynajmniej 60% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W celu określenia liczby pacjentów po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym odnaleziono odsetek osób podejmujących leczenie I linii wśród pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca oraz odsetek osób podejmujących leczenie II linii wśród pacjentów podejmujących leczenie I linii. Zgodnie z publikacją Gridelli 2011 [36] jest to odpowiednio 80,04% i 34,81% pacjentów.

W poniższej tabeli (Tabela 70) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z zapisem ChPL [3].

Tabela 70.
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – niedrobnokomórkowy rak płuca

Rok	2017
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca (C34)	21 828
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	18 554
Liczba pacjentów w zaawansowanym stadium (IIIB/IV)	11 133
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	8 911
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	■

A.3.4. Rak nerkowokomórkowy

Zgodnie z ChPL Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych [3].

Obecnie w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia stosuje się ewerolimus lub aksytynib. Aksytynib i ewerolimus są refundowane u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC w ramach programu lekowego B.10.: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”. Niwolumab natomiast może być stosowany zarówno u pacjentów z korzystnym jak i niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC.

Liczebność populacji chorych na raka nerkowokomórkowego zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet dotyczącej finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu” złożonej do AOTMiT [43]. Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie danych literaturowych autorzy powyższej analizy populację chorych na raka nerkowokomórkowego oszacowali na podstawie danych sprzedażowych aksytynibu i ewerolimusu stosowanych w ramach wspomnianego programu lekowego. Liczebność populacji docelowej w powyższej analizie oszacowano na lata 2017–2019.

W poniższej tabeli (Tabela 71) przedstawiono oszacowanie aktualnej liczebności populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z zapisem ChPL [3].

Tabela 71.
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak nerkowokomórkowy

Rok	2017
Liczba pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	■

A.3.5. Nawrotowy / oporny klasyczny chłoniak Hodgkina

Liczebność populacji chorych na nawrotowego/opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina” zamieszczonej na stronie AOTMiT [44]. Liczebność populacji zgodnej z zapisem ChPL w powyższej analizie oszacowano na lata 2018 – 2019. Punkt wyjścia stanowiła liczba autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina. Autorzy opracowania wykorzystali dwa źródła danych: biuletyn Poltransplantu oraz dane NFZ uzyskane bezpośrednio od Centrali. Ze względu na brak wyraźnego trendu tych danych jako oszacowanie liczby pacjentów w rozważanej populacji przyjęto średnią liczbę chorych. W związku z powyższym w obydwu latach horyzontu czasowego analizy założono taką samą liczbę pacjentów (59 osób). Ze względu na brak innych danych w rozważanym zakresie (lek Adcetris® w ramach PL B.77 jest refundowany od 05.2016 r.) w 2020 przyjęto taką samą

liczbę chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina, co w 2018 i 2019 roku. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, u których można zastosować niwolumab zgodnie z zapisem ChPL [3], zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.
Liczebność populacji chorych na chłoniaka Hodgkina

Rok	2017
Liczba pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina, po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin	■

A.3.6. Rak urotelialny

Niwolumab jest wskazany do leczenia nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [3].

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku nowotwór złośliwy pęcherza moczowego zaczerpnięto z danych KRN odnośnie do zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (kod wg klasyfikacji ICD-10: C67) w latach 1999–2014 [5]. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków raka pęcherza moczowego w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku 15 lat lub powyżej. Do danych dopasowano trend liniowy, w celu dokonania prognozy na lata 2015–2017 (Tabela 73).

Tabela 73.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na złośliwy nowotwór pęcherza moczowego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2015	2016	2017
Liczba nowych rozpoznań nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (C67)	■	■	■

Wg zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK rak urotelialny, tj. wywodzący się z nabłonka przejściowego jest stwierdzany u ponad 90% pacjentów ze złośliwym rakiem pęcherza moczowego. U około 75–85% chorych (średnio 80%) rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (stopnie Ta–Tis w skali TNM) lub podśluzowej (T1). U pozostałych 15–25% chorych (średnio 20%) stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+). Spośród pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza (Ta), *in situ* (Tis) oraz w stopniu T1 częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 16% [45]. Po zastosowaniu powyższych odsetków do liczby nowych rozpoznań nowotworu złośliwego pęcherza moczowego uzyskano liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową postacią choroby (stopnie T2–T4, N+).

W celu określenia liczby pacjentów poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny, a następnie liczby pacjentów po niepowodzeniu terapii platynami dokonano przeglądu zasobów Internetu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Antoniewicz 2013, w której zestawiono udziały różnych metod w leczeniu raka przejściowonabłonkowego naciekającego błonę mięśniową pęcherza moczowego, w tym chemioterapii systemowej [46]. Średni odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię systemową oszacowano tam na 29,86%.

W randomizowanym wielośrodkowym badaniu III fazy Sternberg 2013 porównano skuteczność zastosowania larotakselu + cisplatyny oraz gemcytabiny + cisplatyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym [47]. Od lutego 2008 roku do 2010 roku randomizacji poddano 166 pacjentów w ramieniu larotakselu + cisplatyny oraz 171 pacjentów z ramieniu gemcytabiny + cisplatyny, przy czym 9 pacjentów zostało przydzielonych do poszczególnych ramion, ale nie otrzymało leczenia. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby lub niewłaściwego stosowania się do zaleceń lekarza z badania wykluczono 200 pacjentów (łącznie w obu ramionach). W związku z powyższym odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny oszacowano w analizie na 60,98% (200/328).

W tabeli poniżej (Tabela 74) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z zapisem ChPL [3].

Tabela 74.
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak urotelialny

Rok	2017
Liczba nowych rozpoznań nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (C67)	7 249
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym wśród pacjentów z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego	6 524
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym, który w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1)	5 219
Liczba pacjentów, u których stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+)	1 305
Liczba pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych ze stopnia Ta-Tis, T1	835
Liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (T2–T4, N+)	2 140
Liczba osób z zaawansowanym rakiem urotelialnym poddanych chemioterapii opartej na pochodnych platyny	639
Liczba osób z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	■