

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



### **NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO**



## **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: marzec 2019

W dniu 21 października 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.54.2019.KD.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [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**

al. Armii Ludowej 26  
00-001 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała Pani:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy.....	12
1.2. Stan aktualny .....	12
1.2.1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
1.2.2. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	22
1.2.3. Liczebność populacji docelowej .....	23
1.2.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	24
1.3. Projekt programu lekowego dla terapii niwolumabem i ipilimumabem .....	25
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	27
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>29</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	29
2.2. Forma analizy.....	30
2.3. Perspektywa analizy .....	30
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	30
2.5. Populacja docelowa .....	30
2.5.1. Dane sprzedażowe .....	33
2.5.2. Zużycie leków w programie B.10.....	33
2.5.3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.....	35
2.5.4. Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym .....	42
2.5.5. Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii.....	43
2.5.6. Odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim.....	46
2.5.7. Odsetek pacjentów z uprzednią nefrektomią .....	49
2.5.8. Liczebność populacji docelowej .....	50
2.6. Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej.....	51
2.6.1. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią .....	52
2.6.2. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii.....	54
2.6.3. Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem .....	54
2.6.4. Podsumowanie .....	56
2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej.....	56

2.7.1.	Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią .....	56
2.7.2.	Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii.....	58
2.7.3.	Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem .....	59
2.8.	Dawkowanie .....	60
2.9.	Długość terapii .....	61
2.10.	Koszty.....	62
2.10.1.	Koszty leków .....	63
	Niwolumab i ipilimumab.....	63
	Sunitynib, pazopanib, temsyrolimus .....	64
2.10.2.	Koszty podania leku .....	65
2.10.3.	Koszt monitorowania terapii.....	66
2.10.4.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	66
2.10.5.	Koszty po progresji choroby.....	67
2.10.6.	Koszty kolejnych linii terapii .....	67
2.10.7.	Koszt leczenia paliatywnego .....	69
2.11.	Analiza wrażliwości .....	70
<b>3.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>71</b>
3.1.	Populacja docelowa .....	71
3.1.	Scenariusz istniejący.....	73
	█ █ .....	73
	█ █ .....	74
3.2.	Scenariusz nowy .....	75
	█ █ .....	75
	█ █ .....	75
3.3.	Wydatki inkrementalne.....	76
	█ █ .....	76
	█ █ .....	77
3.4.	Podsumowanie.....	77
<b>4.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>79</b>
4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	79
4.2.	Wyniki analizy wrażliwości █ .....	80
4.3.	Wyniki analizy wrażliwości █ .....	82
4.4.	Podsumowanie.....	84
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>86</b>
5.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	86

---

5.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	86
<b>6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>88</b>
<b>7. OGRANICZENIA.....</b>	<b>92</b>
<b>8. DYSKUSJA .....</b>	<b>94</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>97</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW.....</b>	<b>102</b>
10.1. Spis tabel .....	102
10.2. Spis wykresów .....	105
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>106</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>108</b>
A.1. Populacja docelowa .....	108
A.1.1. Źródła danych .....	108
A.1.2. Analiza danych.....	109

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AXI</b>	Aksytynib ( <i>Axitinib</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>CABO</b>	Kabozantynib ( <i>Cabozantinib</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DGN</b>	Dolna Granica Normy
<b>EVE</b>	Ewerolimus ( <i>Everolimus</i> )
<b>GBL</b>	Główna Biblioteka Lekarska
<b>GGN</b>	Górna Granica Normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon alfa
<b>IMDC</b>	Klasyfikacja rokowania wg IMDC ( <i>The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium</i> )
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MSKCC</b>	Klasyfikacja rokowania wg MSKCC ( <i>Memorian Sloan Kattering Cancer Center</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

---

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NIV</b>	Niwolumab ( <i>Nivolumab</i> )
<b>NIV+IPI</b>	Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem
<b>PAZ</b>	Pazopanib
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy ( <i>Renal-cell carcinoma</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie terapii nowotworowych ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>■</b>	■
<b>SUN</b>	Sunitynib
<b>TEMS</b>	Temsyrolimus
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny Program Zdrowotny
<b>TTD</b>	Czas trwania terapii ( <i>Time to treatment discontinuation</i> )
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )

## Streszczenie

### ■ Cel

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 skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

### ■ Metodyka

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz na aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Dostępność i jakość danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania RCC i jego charakterystyki w populacji Polsce jest znacznie ograniczona. W konsekwencji oszacowania wielkości populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowane wielkości populacji docelowej jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia w tym celu.

Liczebność populacji docelowej określono jako sumę liczebności następujących subpopulacji:

- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skorzystano z danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i tamsyrolimusu stosowanych aktualnie w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego leczenia raka nerki przy odpowiednich założeniach dotyczących dawkowania tych leków i średniego czasu trwania leczenia z ich zastosowaniem.

Liczba pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022, określono na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem lub pazopanibem, do której zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wyznaczony na



podstawie danych epidemiologicznych. Dodatkowo do liczby pacjentów rozpoczynających terapię pazopanibem zastosowano odsetek pacjentów stosujących pazopanib w I linii. Na podstawie uzyskanej liczebności pierwszej subpopulacji oraz dostępnych danych o częstotliwości wykonywania nefrektomii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wyznaczono liczbę pacjentów z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022.

Liczebność pacjentów z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022, przyjęto na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię temsyrolimusem w kolejnych miesiącach tego okresu. Do tej liczby zastosowano odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym [REDACTED].

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie terapii NIV+IPI w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią w latach 2020–2022 będzie takie samo jak rozpowszechnienie pazopanibu wśród pacjentów z pośrednim rokowaniem w pierwszych trzech latach jego refundacji w leczeniu RCC. W populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii założono, że w scenariuszu nowym 100% pacjentów będzie stosować NIV+IPI ze względu na aktualny brak dostępnych innych schematów terapeutycznych u tych pacjentów. [REDACTED]  
[REDACTED] rokowaniem niekorzystnym [REDACTED].

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt leczenia paliatywnego,
- koszt kolejnych linii leczenia.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym schemat NIV+IPI nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, oraz nowy, w którym terapia NIV+IPI jest refundowana w ramach programu lekowego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, [REDACTED]

Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## ■ Wyniki

### *Populacja*

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wydatki inkrementalne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Scenariusz istniejący**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Scenariusz nowy**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# 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 nivolumabu (preparat Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (preparat Yervoy®) (NIV+IPI) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

## 1.2. Stan aktualny

Sposób leczenia raka nerkowokomórkowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, ogólnego stanu sprawności pacjenta oraz obecności innych objawów. W leczeniu raka nerkowokomórkowego wykorzystuje się: leczenie przyczynowe, w tym leczenie chirurgiczne, chemioterapię oraz leczenie objawowe. Poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne aktualnie dostępne w leczeniu pacjentów z RCC w Polsce (Tabela 1) [1].

**Tabela 1.**  
Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Stadium zaawansowania	Klasyfikacja wg TNM	Leczenie
Pierwotnie resekcyjny	I	Leczenie chirurgiczne
Granicznie resekcyjny	II	Leczenie chirurgiczne
Miejscowo zaawansowany	III	Leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe
Uogólniony	IV	Leczenie paliatywne (chirurgiczne, następnie systemowe), leczenie objawowe

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu raka nerki. W ramach leczenia chirurgicznego dostępna jest m.in. nefrektomia radykalna (polegająca na usunięciu całego narządu z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami

chłonnymi) oraz nefrektomia częściowa (nerkooszczędzająca). W badaniach naukowych wykazano, iż u pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych systemowo nefrektomia znamiennie wydłuża przeżycie całkowite, wobec czego jest ona zalecana u osób kwalifikujących się do operacji jako przygotowanie do leczenia systemowego. Nefrektomia nie jest zalecana u pacjentów z brakiem wydolnej drugiej nerki, dużym rozsiewem nowotworu lub w złym stanie ogólnym i z niekorzystnym rokowaniem [1].

## **Chemioterapia**

Rak nerkowokomórkowy jest odporny na działanie klasycznej chemioterapii, w związku z tym opcja ta nie jest standardem leczenia RCC. Wyjątkiem jest zaawansowany rak jasnokomórkowy o zróżnicowaniu mięsakowym i wywodzący się z kanalików zbiorczych, w przypadku którego stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z dokсорubicyną [1].

## **Immunoterapia**

Jedną z opcji terapii systemowej jest immunoterapia, polegająca na stymulacji odpowiedzi immunologicznej chorego, który nabiera zdolności do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Obejmuje ona 3 grupy leków: cytokiny, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 oraz inhibitory CTLA-4 [1].

Cytokiny są grupą naturalnych protein biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, jako m.in. inicjatory wzrostu i różnicowania komórek oraz mediatory sygnalizacji międzykomórkowej. W leczeniu RCC stosuje się głównie interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) oraz interleukiny-2 (IL-2). Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych stosowane są wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Terapia IFN- $\alpha$  ograniczona jest zazwyczaj do pacjentów o rokowaniu korzystnym lub jako terapia skojarzona (np. z bewacyzumabem), a terapia IL-2 do pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie terapią celowaną [1]. IL-2 nie jest obecnie refundowana w Polsce, natomiast IFN- $\alpha$  jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii [2].

## **Terapia celowana**

W ramach programu lekowego B.10 (Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)) aktualnie finansowaniu ze środków publicznych podlega osiem cząsteczek: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus, ewerolimus, sorafenib, aksytynib, kabozantynib i nivolumab. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus mogą otrzymać pacjenci uprzednio nieleczeni farmakologicznie, natomiast pozostałe opcje terapeutyczne dedykowane są wyłącznie pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszych terapii [2].

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu B.10, sunitynib lub pazopanib mogą otrzymać pacjenci z zaawansowanym i histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającą komponentą jasnokomórkową, z korzystnym i pośrednim

rokowaniem wg skali MSKCC (*Memorian Sloan Kattering Cancer Center*). Kryteria kwalifikacji obejmują również wcześniejszą nefrektomię (radykalną lub częściową) oraz stan sprawności pacjenta oceniony w skali Karnofsky'ego w zakresie 80-100. Sunitynib mogą otrzymać pacjenci uprzednio nieleczeni, natomiast pazopanib pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii IFN- $\alpha$ . Terapia obydwoma lekami w programie trwa do czasu podjęcia decyzji przez lekarza o wyłączeniu z leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia. Temsyrolimus przeznaczony jest do leczenia pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym w stadium zaawansowanym z rokowaniem niekorzystnym wg skali MSKCC. Do terapii kwalifikowani są pacjenci uprzednio nieleczeni farmakologicznie, ze stanem sprawności 60 lub wyższym wg skali Karnofsky'ego. Leczenie temsyrolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie preparatem. Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.10 dla powyższych opcji terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2) [2].

**Tabela 2.**  
**Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)**

Kryterium	Sunitynib	Pazopanib	Temsyrolimus
<b>Stadium zaawansowania</b>	zaawansowany	zaawansowany	zaawansowany
<b>Uprzednie leczenie</b>	brak	brak lub IFN- $\alpha$ jako I linia	brak
<b>Typ histologiczny</b>	jasnokomórkowy lub mieszany o przeważającej komponentie jasnokomórkowej	jasnokomórkowy lub mieszany o przeważającej komponentie jasnokomórkowej	brak zawężenia
<b>Rokowanie wg MSKCC</b>	korzystne lub pośrednie	korzystne lub pośrednie	niekorzystne
<b>Stan sprawności ogólnej wg skali Karnofsky'ego</b>	80–100	80–100	$\geq 60$
<b>Uprzednia nefrektomia</b>	wymagana	wymagana	opcjonalna

### 1.2.1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Nivolumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych (nivolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
- leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji (nivolumab w monoterapii),
- leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (nivolumab w monoterapii),
- leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (nivolumab w monoterapii),
- leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem),

- leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (niwolumab w monoterapii),
- leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, u dorosłych (niwolumab w monoterapii),
- leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (niwolumab w monoterapii) [3].

Ipilimumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (ipilimumab w monoterapii)
- leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem),
- leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem) [4].

Liczebności populacji pacjentów w wyżej wymienionych wskazaniach w 2018 roku, u których może być zastosowany niwolumab i ipilimumab, wraz ze sposobem ich oszacowania przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 1.2.1.1. Czerniak złośliwy skóry

#### **Pooperacyjne leczenie uzupełniające w stadium III**

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (kod wg klasyfikacji ICD-10: C43) w latach 1999–2016 [5]. Ze względu na sposób raportowania danych uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, a ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy [5]. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2017–2018 (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Oszacowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób w wieku 15 lat lub powyżej – prognoza na lata 2017–2018

Rok	2017	2018
Liczba nowych rozpoznań czerniaka (C43)	3 532	3 647

Zgodnie z badaniem Ługowska 2012 [6], w momencie rozpoznania czerniaka 25% pacjentów jest w stadium III. Ponadto 40% spośród tych pacjentów ma postać operacyjną. Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego niwolumabem w stadium

III wyznaczono na podstawie powyższych odsetków zastosowanych do liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych KRN (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Liczba pacjentów, u których można zastosować nivolumab – pooperacyjne leczenie uzupełniające czerniaka w stadium III

Parametr	2018
Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów	3 647
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	912
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III, u których dokonano resekcji	365

### **Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)**

Ze względu na możliwość stosowania ipilimumabu w monoterapii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym), przy szacowaniu liczebności tej populacji założono konserwatywnie, że liczba nowych przypadków czerniaka w będzie odpowiadać zapadalności z KRN dla osób w wieku 10 lat lub powyżej [5]. Zapadalność na czerniaka w grupie wiekowej 10-15 lat wynosi 0-2 pacjentów rocznie, założenie to nie ma zatem znaczącego wpływu na wyniki [5]. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2017–2018 (Tabela 5)

**Tabela 5.**  
Oszacowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób w wieku 10 lat lub powyżej – prognoza na lata 2017–2018

Rok	2017	2018
Liczba nowych rozpoznań czerniaka (C43)	3 532	3 648

Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie diagnozy zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [6]. 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 nivolumabu.

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z czerniakiem skóry kwalifikujących się do leczenia nivolumabem i ipilimumabem zgodnie z zapisem ChPL [3, 4].

**Tabela 6.**  
Liczba pacjentów, u których można zastosować nivolumab i ipilimumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Parametr	2018
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego (C43)	3 648
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	730



### 1.2.1.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany)

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 1999–2016 [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, a ze względu na wyższą zapadalność w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy [5]. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2017–2018 (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Oszacowana liczba zachorowań na raka płuca – prognoza na lata 2017–2018

Rok	2017	2018
Liczba nowych przypadków raka płuca (C34)	22 020	22 167

Do określenia odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wśród wszystkich przypadków raka płuca skorzystano z publikacji: Barni 2015 [7], Duchnowska 2010 [8] oraz Jassem 2014 [9]. W publikacjach tych podano, że rak niedrobnokomórkowy stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca. Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca odnaleziono w publikacji Ramlau 2017 [10], zgodnie z którą zaawansowane stadium (stadium IIIB i IV) w momencie diagnozy stwierdza się u przynajmniej 75,4% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Odsetek pacjentów leczonych w I linii z zastosowaniem chemioterapii oraz kwalifikujących się do II linii zaczerpnięto z badania Abernethy 2017 [11] (odpowiednio 79,3% i 41,7%).

W poniższej tabeli (Tabela 8) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z zapisem ChPL [3]. Ograniczeniem powyższych oszacowań jest uwzględnienie jedynie II linii leczenia, jednakże nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki.

**Tabela 8.**  
Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – niedrobnokomórkowy rak płuca

Rok	2018
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca (C34)	22 167
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	18 842
Liczba pacjentów w zaawansowanym stadium (IIIB/IV)	14 206
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii	11 268
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	4 699

### 1.2.1.3. Rak nerkowokomórkowy

#### ***Rak nerkowokomórkowy w pierwszej linii***

Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, u których może być zastosowany niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii w 2018 roku, wyznaczono w rozdz. 1.2.3 na podstawie danych sprzedażowych sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu (Tabela 9).

**Tabela 9.**

**Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab i ipilimumab – rak nerkowokomórkowy w I linii z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem**

Rok	2018
Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, u których może być zastosowany niwolumab w pierwszej linii	742

#### ***Rak nerkowokomórkowy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii***

Liczebność populacji chorych na raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet dotyczącej finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego *Leczenie raka nerki* złożonej do AOTMiT [12] (Tabela 10). Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie danych literaturowych autorzy powyższej analizy wielkość populacji 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.

**Tabela 10.**

**Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak nerkowokomórkowy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii**

Rok	2018
Liczba pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	699

### 1.2.1.4. Nawrotowy / oporny klasyczny chłoniak Hodgkina

Liczebność populacji chorych na nawrotowego/opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet „*Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina*” zamieszczonej na stronie AOTMiT [13]. Liczebność populacji zgodnej z zapisem ChPL w powyższej analizie oszacowano na 59 osób w 2018 roku (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – chłoniak Hodgkina**

Rok	2018
Liczba pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	59

#### 1.2.1.5. Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [5] dotyczących liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w latach 1999-2016 w populacji osób dorosłych (ze względu na sposób raportowania danych uwzględniono wiek powyżej 15. r.ż.). Na podstawie analizy do zlecenia AOTMiT nr 44/2018 [14] dla rozważanego wskazania uwzględniono następujące kody ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32. Do uwzględnionych wartości dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2017-2018 (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018**

Rozpoznanie	Rok	
	2017	2018
<b>C01</b>	250	261
<b>C02</b>	535	547
<b>C03</b>	161	166
<b>C04</b>	487	498
<b>C05</b>	166	172
<b>C06</b>	227	236
<b>C09</b>	628	648
<b>C10</b>	304	309
<b>C12</b>	150	158
<b>C13</b>	357	368
<b>C14</b>	141	139
<b>C32</b>	2 213	2 191
<b>Razem</b>	<b>5 619</b>	<b>5 692</b>

W celu odnalezienia danych potrzebnych do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym wśród osób z nowotworami głowy i szyi odnaleziono w 4 publikacjach: Golusiński 2013 [15], Lewandowski 2007 [16], Więckiewicz 2005 [17], Klimala 1994 [18]. Średni ważony liczebnością grup pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi wśród pacjentów z nowotworem głowy i szyi oszacowano na 92,1%.

Wartość odsetka pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby zaczerpnięto z „Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [19] (wartość szczytana z wykresu, ok. 23,8%).

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012 [20] (24,2%), natomiast odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014 [21] (72,2%). Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008 [22] (82,6%). Oszacowane liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 13). Ograniczeniem powyższych oszacowań jest uwzględnienie jedynie I linii leczenia, jednakże nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki.

**Tabela 13.**  
Liczba pacjentów, u których można zastosować nivolumab – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Parametr	2018
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem głowy i szyi	5 692
Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym	5 244
Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV)	1 246
Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię	302
Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię na bazie platyny	218
Liczba pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja choroby	180

#### 1.2.1.6. Rak urotelialny

Liczebność populacji pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN [5] oraz GUS [23]. Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami) za punkt wyjściowy do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane odnośnie liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68). Do odnalezionych danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2017–2018. Wartość otrzymaną dla roku 2018 przedstawiono poniżej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Oszacowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego – prognoza na lata 2017–2018

Rok	2017	2018
Liczba zgonów z powodu raka urotelialnego	3 959	4 044

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali także pochodne platyny, wyznaczono na podstawie badań Galsky 2018 [24], Niegisch 2018 [25], Laurent 2017 [26] i Sonpavde 2012 [27] (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Pacjenci, u których wcześniej zastosowano terapię opartą na pochodnych platyny – zestawienie parametrów

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	75,0%	Sonpavde 2012
Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia chemioterapię na bazie platyny	72,2%	Galsky 2018, Niegisch 2018, Laurent 2017, Sonpavde 2012

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej terapię opartą na pochodnych platyny (Tabela 16). Ograniczeniem powyższych oszacowań jest uwzględnienie jedynie II linii leczenia, jednakże nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki.

**Tabela 16.**  
Liczba pacjentów, u których można zastosować nivolumab – rak urotelialny

Parametr	2018
Liczba nowych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowany lub z przerzutami	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapię na bazie platyny	2 190

### 1.2.1.7. Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie, to około 9 664 pacjentów (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Oszacowanie populacji pacjentów, u których nivolumab ma zastosowanie

Wskazanie	Liczba pacjentów w 2018 roku
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	4 699

Wskazanie	Liczba pacjentów w 2018 roku
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	742
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	59
Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	180
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190
<b>Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których nivolumab może być zastosowany</b>	<b>9 664</b>

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Yervoy® może mieć zastosowanie, to około 1 472 pacjentów (Tabela 17).

Tabela 18.  
Oszacowanie populacji pacjentów, u których ipilimumab ma zastosowanie

Wskazanie	Liczba pacjentów w 2018 roku
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej	730
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	742
<b>Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których ipilimumab może być zastosowany</b>	<b>1 472</b>

### 1.2.2. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie nivolumab w Polsce jest refundowany w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu,
- B.10 *Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)* u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną,

- B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)* u pacjentów w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację,
- B.100 *Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)* u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina potwierdzonym badaniem histopatologicznym po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i po leczeniu brentuksymabem vedotin [2].

Niwolumab w programie B.59 jest refundowany od lipca 2016 roku. W pozostałych wskazaniach rozpoczął być finansowany w maju 2018 roku. Na podstawie dostępnych danych NFZ [28] w 2018 roku niwolumabem było leczonych 1 096 pacjentów (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Liczebność populacji, w której niwolumab jest obecnie stosowany

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych NIV w 2018 roku
B.6	442
B.10	113
B.59	541
B.100	0
<b>Razem</b>	<b>1 096</b>

Ipilimumab jest finansowany w Polsce od marca 2014 roku w ramach jednego programu lekowego:

- B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)* [2].

Na podstawie dostępnych danych NFZ [28] w 2018 roku ipilimumabem było leczonych 120 pacjentów (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Liczebność populacji, w której ipilimumab jest obecnie stosowany

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych IPI w 2018 roku
B.59	120

### 1.2.3. Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2020-2022 (por. rozdz. 2.5). W celu wyznaczenia liczby pacjentów w populacji docelowej w 2018 roku wykorzystano odpowiednio skorygowane dane sprzedażowe NFZ dla sunitynibu i pazopanibu (dla pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią)

oraz temsyrolimusu (dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem), stosowanych w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia raka nerki. Na podstawie przyjętego sposobu dawkowania oraz długości terapii z zastosowaniem ww. leków wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem w roku 2018, do których następnie zastosowano odpowiednie dane epidemiologiczne. Na podstawie wyznaczonej liczby pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią oraz częstości wykonywania nefrektomii u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki oszacowano liczbę pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba pacjentów w populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią w 2018 roku wynosi 589 osób, z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii – 104 osoby, natomiast z rokowaniem niekorzystnym – 50 osób. Ostatecznie aktualna liczebność populacji docelowej wynosi 742 (Tabela 21). Otrzymana liczebność populacji docelowej stanowi liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

**Tabela 21.**  
**Aktualna liczebność populacji docelowej**

Parametr	Wartość
Populacja docelowa z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią (pacjenci rozpoczynający leczenie)	589
Populacja docelowa z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii (pacjenci rozpoczynający leczenie)	104
Populacja docelowa z niekorzystnym rokowaniem (pacjenci rozpoczynający leczenie)	50
<b>Populacja docelowa (pacjenci rozpoczynający leczenie)</b>	<b>742</b>

Przy prezentacji wyników stosowano zaokrąglenia do pełnych wartości, skąd wynikają różnice rzędu 1 pacjenta w powyższej tabeli.

#### 1.2.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone na podstawie oszacowanej liczebności populacji docelowej w 2018 roku (rozd. 1.2.3) przy uwzględnieniu tej samej metodyki i danych kosztowych, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet (rozd. 3.1). Ze względu na aktualny brak refundacji terapii NIV+IPI w populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego na ten schemat leczenia wynoszą 0 zł.

Oszacowane aktualne (za 2018 rok) wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą 140,5 mln zł (Tabela 22).



**Tabela 22.**  
**Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku**

Parametr	Aktualne wydatki płatnika
Niwolumab + Ipilimumab	0,0 mln zł
Sunitynib	43,3 mln
Pazopanib	20,2 mln
Temsirolimus	0,6 mln
Leczenie paliatywne	2,0 mln
Podanie leków	0,5 mln
Monitorowanie	2,1 mln
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,1 mln
Kolejne linie leczenia	71,8 mln
<b>Łącznie</b>	<b>140,5 mln</b>

### 1.3. Projekt programu lekowego dla terapii niwolumabem i ipilimumabem

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [29], kwalifikowani do niego są pacjenci z rakiem nerki, którzy spełniają poniższe kryteria:

1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
2. nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki za wyjątkiem leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego prowadzonego lekami z innych grup niż immunologiczne inhibitory punktu końcowego;
4. stan sprawności  $\geq 70$  wg skali Karnofsky'ego;
5. obecność zmian możliwych do oceny wg kryteriów RECIST;
6. pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC – potwierdzona obecność przynajmniej 1 z 6 wymienionych czynników ryzyka:
  - krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia leczenia,
  - stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego  $< 80$ ,
  - stężenie hemoglobiny  $< \text{DGN}$ ,
  - stężenie skorygowane wapnia w surowicy  $> 10 \text{ mg/dL}$  ( $2,5 \text{ mmol/l}$ ),
  - liczba płytek  $> \text{GGN}$ ,
  - liczba granulocytów obojętnochłonnych  $> \text{GGN}$ ;
7. brak objawów klinicznych wskazujących na przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów do mózgu;

8. nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;
9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
10. niestosowanie systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (steroidy wziewne są dozwolone);
11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
12. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;
13. nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
14. nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem lub niwolumabem z ipilimumabem;
15. nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu i ipilimumabu, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchyłków;
16. brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 przed włączeniem leczenia;
17. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
  - a. wyniki badań czynności wątroby
    - całkowite stężenie bilirubiny  $\leq 1,5 \times$  GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta);
    - aktywność AspAT/AIAT  $\leq 3 \times$  GGN ( $\leq 5 \times$  GGN w przypadku przerzutów do wątroby);
  - b. stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN lub klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  mL/min;
  - c. parametry morfologii krwi w opinii lekarza umożliwiające bezpieczną terapię;
18. nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
19. nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazania do terapii niwolumabem i ipilimumabem;
20. wiek powyżej 18. roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **Czas trwania terapii**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta [29].

### Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

1. Progresa choroby według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST, w razie potrzeby potwierdzona w kolejnej ocenie wykonanej nie później niż 4 tygodnie od poprzedniej oceny;
2. wystąpienie nadwrażliwości na którykolwiek z leków lub na substancję pomocniczą;
3. ciąża lub karmienie piersią;
4. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
5. kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu;
6. klinicznie istotne pogorszenie stanu sprawności pacjenta [29].

### 1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie niwolumab jest finansowany w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*;
- B.10 *Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)* (u pacjentów niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
- B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*;
- B.100 *Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*.

Aktualnie refundowane są dwa opakowania niwolumabu: *Opdivo®*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518 oraz *Opdivo®*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501. Ich refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1144.0, *Niwolumab*.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [30] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
- podobna skuteczność.

Nazwa grupy limitowej 1144.0, *Niwolumab*, do której należy niwolumab, nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że niwolumab stosowany w I linii leczenia raka nerki również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, *Niwolumab*.

Obecnie ipilimumab jest finansowany w Polsce w ramach jednego programu lekowego:

- B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*.

Aktualnie refundowane są dwa opakowania ipilimumabu: *Yervoy®*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 05909990872442 oraz *Yervoy®*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol. po 40 ml, kod EAN: 05909990872459. Ich refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1124.0, *Ipilimumab*.

Analogicznie jak dla niwolumabu przyjęto, że ipilimumab stosowany w I linii leczenia raka nerki będzie finansowany w ramach już istniejącej grupy limitowej 1124.0, *Ipilimumab*.

Każda z substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego leczenia raka nerki finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji (Tabela 23). Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych. Potwierdza to zasadność przyjętych założeń o kwalifikacji niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia raka nerki do istniejących grup limitowych.

**Tabela 23.**  
Grupy limitowe dla preparatów stosowanych w PL B.10

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
<b>Sorafenib</b>	1078.0, Sorafenib	B.5.; B.10.; B.3.
<b>Sunitynib</b>	1079.0, Sunitynib	B.10.; B.53.; B.3.; B.8.
<b>Pazopanib</b>	1110.0, Pazopan b	B.8.; B.10.
<b>Aksytynib</b>	1122.0, Aksytynib	B.10.
<b>Ewerolimus</b>	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
<b>Kabozantynib</b>	1175.0, Kabozantynib	B.10.
<b>Temsirolimus</b>	1150.0, Temsirolimus	B.10.

## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
2. Określono horyzont czasowy analizy na lata 2020–2022.
3. Przeprowadzono dopasowanie krzywych logarytmicznych do danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu w okresie 2012-2018 oraz dokonano prognozy sprzedaży na lata 2018–2022.
4. Na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu, przyjętego sposobu dawkowania i średniej długości terapii tymi lekami oraz odnalezionych danych epidemiologicznych wyznaczono liczebność populacji docelowej w latach 2020–2022.
5. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.
6. Określono koszty jednostkowe związane z terapią niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem oraz pozostałymi lekami uwzględnionymi w analizie, koszty podania, koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty kolejnych linii leczenia.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2022 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania NIV+IPI ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2022 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV+IPI w populacji docelowej ze środków publicznych.
9. 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.
10. 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 (od A do K). 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® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia 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 [31], analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Ze względu na zakładany sposób finansowania nivolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [32] 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 [30], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym 3-letni horyzont czasowy analizy można uznać za wystarczający.

## 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wymaga określenia liczby pacjentów z rakiem nerki w Polsce oraz szeregu parametrów zawężających populację, takich jak odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, odsetek pacjentów z rakiem

jasnokomórkowym, odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym, odsetek pacjentów ze stanem sprawności >70 wg skali Karnofsky'ego, odsetek pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem według skali IMDC, odsetek pacjentów bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie badań laboratoryjnych krwi.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów chorych na raka nerki w Polsce przeprowadzone zostało systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [33] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [34]. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1).

Nieodnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Wyniki przeszukania danych epidemiologicznych przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1). Dostępność i jakość danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania RCC i jego charakterystyki w populacji Polsce jest znacznie ograniczona. W konsekwencji oszacowania wielkości populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowane wielkości populacji docelowej jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia w tym celu

W związku z powyższym liczebność populacji docelowej określono jako sumę liczebności następujących subpopulacji:

- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem.

Obecnie w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego stosuje się sunitynib, pazopanib (rokowanie korzystne lub pośrednie z uprzednio wykonaną nefrektomią) oraz temsyrolimus (rokowanie niekorzystne). Kryteria kwalifikacji leczenia tymi lekami w programie lekowym są zbliżone z proponowanymi kryteriami kwalifikacji dla nivolumabu skojarzonego z ipilimumabem. W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skorzystano zatem z danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu stosowanych w ramach programów lekowych przy odpowiednich założeniach dotyczących sposobu dawkowania i średniego czasu trwania leczenia z ich zastosowaniem.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane o liczbie zrefundowanych miligramów sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu raportowane przez NFZ za okres lipiec 2012–listopad 2018, które ekstrapolowano na lata 2020–2022. Sunitynib, pazopanib i temsyrolimus finansowane są aktualnie w kilku wskazaniach, dlatego dostępne dane sprzedażowe skorygowano zużyciem tych substancji w ramach programu lekowego B.10 *Leczenie raka nerki* według danych NFZ, a następnie na podstawie zalecanego sposobu ich dawkowania wyznaczono liczbę

miesięcznych terapii dla każdej substancji. Po zastosowaniu do uzyskanych w ten sposób liczb średniej długości terapii dla każdego leku wyodrębniono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem w poszczególnych miesiącach horyzontu czasowym analizy.

Pazopanib jest refundowany w I i II linii leczenia RCC, w związku z tym na podstawie dostępnych danych wyznaczono odsetek pacjentów leczonych pazopanibem w I linii.

W aktualnym programie lekowym dla temsyrolimusu nie ma wymagań dotyczących rozpoznania raka jasnokomórkowego. Dlatego w analizie dane sprzedażowe dla tej substancji skorygowano odpowiednim odsetkiem na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych.

Sunitynib i pazopanib są refundowane u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem, natomiast temsyrolimus z rokowaniem niekorzystnym według skali MSKCC. Proponowany program lekowy leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem uwzględnia pacjentów z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym w skali IMDC. Liczbę pacjentów z rokowaniem pośrednim wyodrębniono na podstawie danych sprzedażowych sunitynibu i pazopanibu oraz odpowiednich danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania rokowania pośredniego wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim z uwzględnieniem różnic między skalami MSKCC i IMDC. Dane sprzedażowe NFZ temsyrolimusu posłużyły natomiast do wyznaczenia liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z rokowaniem niekorzystnym. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi odsetek pacjentów z rokowaniem niekorzystnym według skali MSKCC jest wyższy niż odsetek pacjentów z rokowaniem niekorzystnym według skali IMDC, zatem liczba pacjentów z populacji docelowej wynikająca z danych sprzedażowych temsyrolimusu może uwzględniać również pacjentów, których rokowanie będzie oceniane jako pośrednie według skali IMDC, jednocześnie zatem nadal będą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia NIV+IPI.

Kryteria aktualnego programu lekowego B.10 uniemożliwiają włączenie pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii. Liczebność pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii oszacowano zatem na podstawie liczby pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią oraz dostępnych danych o częstości wykonywania nefrektomii u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Oprócz danych sprzedażowych NFZ dostępne są również roczne dane NFZ dotyczące całkowitej liczby pacjentów leczonych w programie B.10 z rozróżnieniem na poszczególne finansowane w jego obrębie substancje czynne raportowane w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35], jak również w Uchwałach Rady NFZ od 2016 roku [28]. Dane sprzedażowe NFZ umożliwiają prognozę liczby pacjentów leczonych w poszczególnych miesiącach w okresie 2012–2022, jak również wyodrębnienie liczby pacjentów rozpoczynających terapię w danym miesiącu. Dane zawarte w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 i Uchwałach Rady NFZ uwzględniają całkowitą liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu B.10 w danym roku



– zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, jak również pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzedzającym roku kalendarzowym, dlatego wykorzystano je jedynie do walidacji obliczeń z zastosowaniem danych sprzedażowych.

### 2.5.1. Dane sprzedażowe

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe NFZ [36] dostępne w ujęciu miesięcznym dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu za okres lipiec 2012–listopad 2018, na podstawie których dokonano prognozy sprzedaży tych leków na kolejne miesiące w latach 2020–2022. Dane sprzedażowe NFZ były dostępne:

- od lipca 2012 roku do listopada 2018 roku w przypadku sunitynibu,
- od marca 2013 do listopada 2018 roku w przypadku pazopanibu,
- od grudnia 2016 do listopada 2018 roku w przypadku temsyrolimusu.

Ze względu na sposób raportowania stosowany przez NFZ, w niektórych miesiącach w latach 2012-2018 wartość liczby zrefundowanych miligramów poszczególnych opakowań leków jest ujemna. Może to być związane z korektą danych sprzedażowych dokonaną w tym okresie. W celu wykluczenia wartości ujemnych z dalszych obliczeń, w miesiącach, w którym pierwotnie raportowana była wartość ujemna oraz w przylegających do niego miesiącach, przyjęto średnią miesięczną wartość liczby zrefundowanych miligramów dla danego opakowania w tym okresie. Przylegające miesiące wybrano do korekty tak, aby jak najlepiej dopasować skorygowane wartości do istniejącego trendu sprzedaży.

### 2.5.2. Zużycie leków w programie B.10

Wszystkie 3 aktualnie refundowane opakowania sunitynibu (Sutent® 28 x 12,5 mg, 28 x 25 mg i 28 x 50 mg) od początku istnienia programów lekowych w 2012 roku do października 2013 były refundowane w ramach programów: B.3 *Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)* i B.10 *Leczenie raka nerki*. Od listopada 2013 opakowania zawierające tabletki po 12,5 mg i 25 mg dostępne są dodatkowo w ramach programu lekowego B.53 *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki*, a od września 2014 - w programie B.8 *Leczenie mięsaków tkanek miękkich*.

Pazopanib (Votrient®, opakowania 30 x 200 mg, 90 x 200 mg, 30 x 400 mg, 60 x 400 mg) od marca 2013 do lutego 2014 był refundowany tylko w programie B.10 *Leczenie raka nerki*. Od marca 2014 wszystkie opakowania pazopanibu są dodatkowo refundowane w ramach programu B.8 *Leczenie mięsaków tkanek miękkich*.

Temsyrolimus (Torisel®, opakowanie 30 mg) od momentu rozpoczęcia jego refundacji w listopadzie 2016 roku jest dostępny tylko w programie B.10 *Leczenie raka nerki*.

Dane NFZ w zakresie zużycia sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu raportowano dla kolejnych miesięcy jednak bez podziału na programy lekowe, w których są one stosowane.

Od 2016 roku NFZ podaje liczbę pacjentów leczonych w ciągu roku w poszczególnych programach lekowych z podziałem na zastosowane substancje czynne. Ponadto raportowana jest liczba zużytych miligramów danej substancji w poszczególnych programach w danym roku. Na podstawie zużycia sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu w programach B.3, B.8, B10 i B.53 [28, 36] wyznaczono odsetek zrefundowanych miligramów w ramach programu B.10 *Leczenie raka nerki* wśród całkowitej liczby miligramów danej substancji sfinansowanej w latach 2016-2018 (Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26).

**Tabela 24.**  
**Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych w latach 2016-2018**

Program lekowy	Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych			
	2016	2017	2018	Średnia
<b>B.3.</b>	9,6%	9,5%	10,7%	9,9%
<b>B.8.</b>	0,5%	0,8%	1,2%	0,8%
<b>B.10.</b>	<b>88,2%</b>	<b>87,9%</b>	<b>86,3%</b>	<b>87,5%</b>
<b>B.53.</b>	1,8%	1,8%	1,9%	1,8%

**Tabela 25.**  
**Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych w latach 2016-2018**

Program lekowy	Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych			
	2016	2017	2018	Średnia
<b>B.8.</b>	13,5%	14,6%	14,1%	14,1%
<b>B.10.</b>	<b>86,5%</b>	<b>85,4%</b>	<b>85,9%</b>	<b>85,9%</b>

**Tabela 26.**  
**Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych w latach 2016-2018**

Program lekowy	Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych			
	2016	2017	2018	Średnia
<b>B.10.</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Powyższe odsetki zastosowano do uwzględnionej w rozdz. 2.5.1 liczby zrefundowanych miligramów dla poszczególnych opakowań analizowanych leków w kolejnych miesiącach, otrzymując w ten sposób liczbę zrefundowanych miligramów tych leków tylko w programie B.10 *Leczenie raka nerki*. Dla lat 2012-2015 przyjęto średnią wartość ww. odsetków z okresu 2016-2018. Dla okresów, w których dany lek był refundowany w mniejszej liczbie programów lekowych niż w okresie 2016-2018, uwzględnione odsetki dla tych programów przeskalowano tak, aby sumowały się do 100% (tj. przyjęto zerowe zużycie w pozostałych programach). Podobnie przeskalowano odsetki dla opakowania

sunitynibu 50 mg, które przez cały okres refundacji był dostępny tylko w dwóch programach lekowych B.3 i B.10 (Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29).

**Tabela 27.**  
**Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie**

Program lekowy	Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych					
	maj 2012– październik 2013	listopad 2013– sierpień 2014	wrzesień 2014– grudzień 2015	2016	2017	2018
<b>Opakowania 12,5 mg i 25 mg</b>						
<b>B.3.</b>	10,2%	10,0%	9,9%	9,6%	9,5%	10,7%
<b>B.8.</b>	–	–	0,8%	0,5%	0,8%	1,2%
<b>B.10.</b>	<b>89,8%</b>	<b>88,2%</b>	<b>87,5%</b>	<b>88,2%</b>	<b>87,9%</b>	<b>86,3%</b>
<b>B.53.</b>	–	1,8%	1,8%	1,8%	1,8%	1,9%
<b>Opakowanie 50 mg</b>						
<b>B.3.</b>	10,2%	10,2%	10,2%	9,8%	9,8%	11,0%
<b>B.10.</b>	<b>89,8%</b>	<b>89,8%</b>	<b>89,8%</b>	<b>90,2%</b>	<b>90,2%</b>	<b>89,0%</b>

**Tabela 28.**  
**Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie**

Program lekowy	Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych				
	marzec 2013–luty 2014	marzec 2014– grudzień 2015	2016	2017	2018
<b>B.8.</b>	–	14,1%	13,5%	14,6%	14,1%
<b>B.10.</b>	<b>100,0%</b>	<b>85,9%</b>	<b>86,5%</b>	<b>85,4%</b>	<b>85,9%</b>

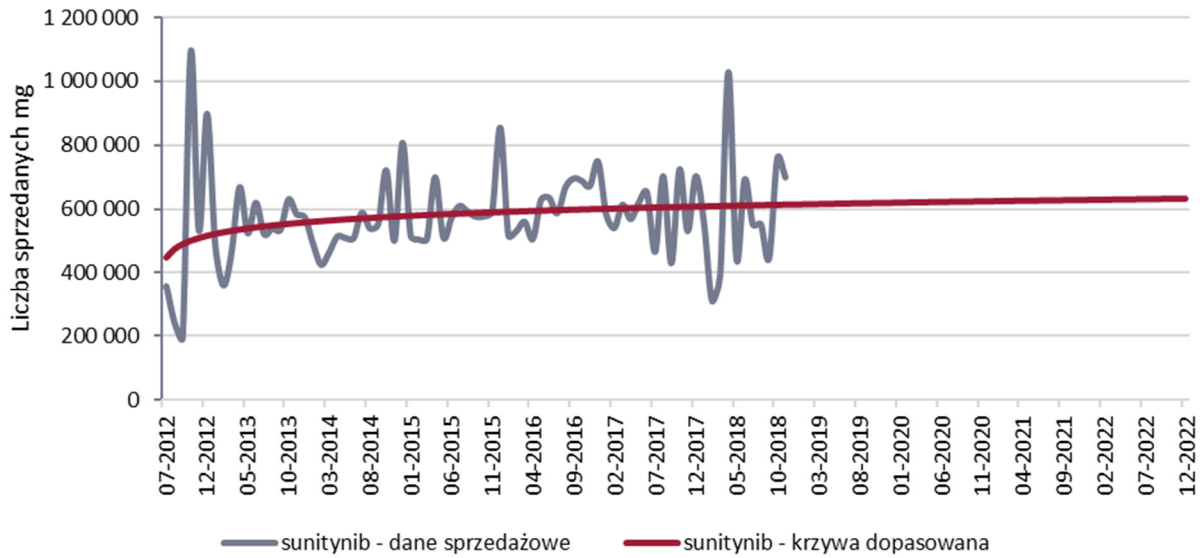
**Tabela 29.**  
**Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie**

Program lekowy	Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych		
	2016	2017	2018
<b>B.10.</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

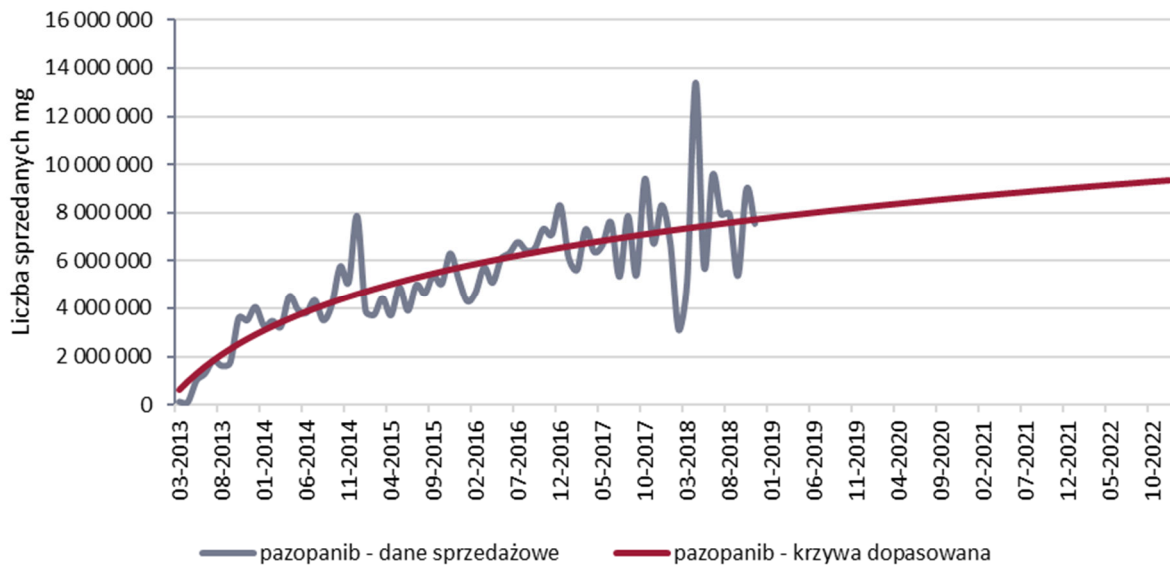
### 2.5.3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego

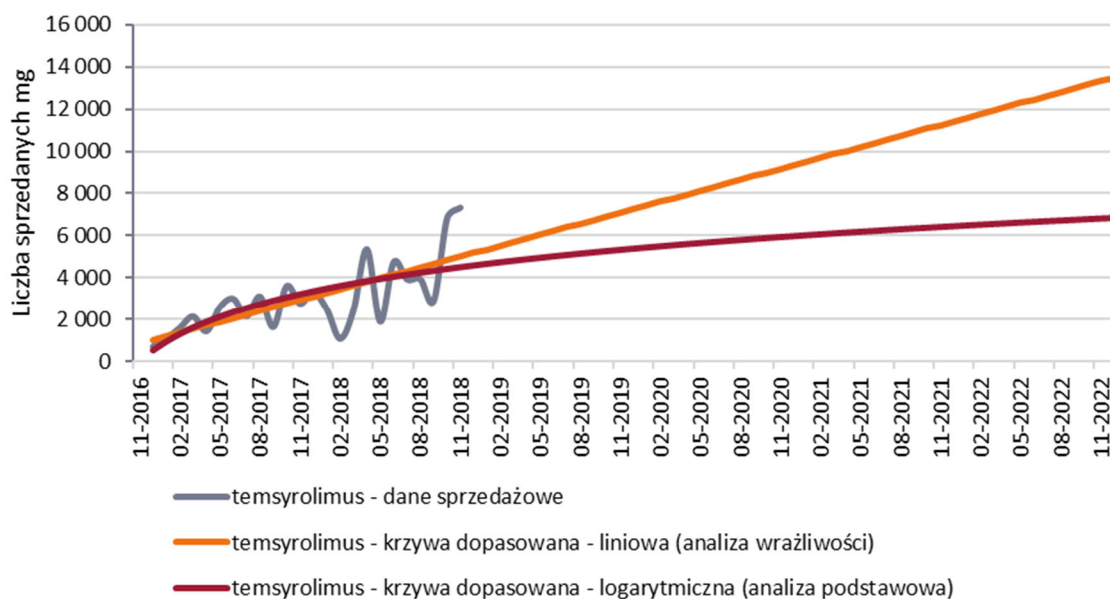
Na podstawie uzyskanej liczby sprzedanych miligramów dla poszczególnych opakowań sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu w programie B.10 wyznaczono całkowitą liczbę sprzedanych miligramów poszczególnych substancji czynnych w okresach, dla których dostępne były dane sprzedażowe NFZ, a następnie dopasowano do nich krzywe logarytmiczne i dokonano ekstrapolacji na kolejne miesiące w latach 2018–2022. W przypadku temsyrolimusu ze względu na krótki okres refundacji dodatkowo w analizie wrażliwości rozważono prognozę wzrostu sprzedaży miligramów tego leku zastosowanych w ramach programu B.10 z użyciem regresji liniowej (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3).

**Wykres 1.**  
**Reportowane dane sprzedażowe sunitynibu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją**



**Wykres 2.**  
**Reportowane dane sprzedażowe pazopanibu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją**



**Wykres 3.****Raportowane dane sprzedażowe temsyrolimusu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją**

Otrzymane krzywe opisujące sprzedaż sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu wykorzystano do wyznaczenia liczby pełnych miesięcznych terapii (pacjento-miesiący terapii) każdym z tych leków dla każdego miesiąca w okresie lipiec 2012–grudzień 2022.

Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu wykorzystane w tym celu przyjęto zgodnie z danymi w poniższej tabeli (Tabela 30, por. rozdz. 2.8).

**Tabela 30.****Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu zgodnie z programem lekowym**

Substancja	Dawkowanie	Średnia dawka / dobę	Źródło
<b>Sunitynib</b>	50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.	33,3 mg	Program lekowy leczenia raka nerki [2]
<b>Pazopanib</b>	800 mg doustnie raz na dobę	800 mg	Program lekowy leczenia raka nerki [2]
<b>Temsyrolimus</b>	25 mg dożylnie w odstępach 7-dniowych	3,6 mg	Program lekowy leczenia raka nerki [2]

W kolejnym kroku na podstawie liczby pacjento-miesiący terapii oraz średniej długości terapii poszczególnymi lekami wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach okresu 2012-2022. Ponieważ obliczenia oparte zostały na liczbie pełnych miesięcznych terapii bez uwzględnienia chorych, którzy byli leczeni krócej niż miesiąc, otrzymana liczebność może nie odpowiadać w pełni rzeczywistej liczbie pacjentów, co stanowi ograniczenia analizy. Średnią długość terapii sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem wyznaczono na podstawie założeń przedstawionych w rozdz. 2.9 (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Średnia długość terapii sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem

Wariant analizy	Średni czas terapii (miesiące)		
	sunitynib	pazopanib	temsyrolimus
Analiza podstawowa	■	■	4,7
Analiza wrażliwości	■	■	4,7

Średni czas leczenia schematem NIV+IPI wyznaczono na podstawie krzywej TTD z analizy ekonomicznej [37] (por. rozdz. 2.9) (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Średni czas trwania leczenia NIV+IPI przyjęty w analizie

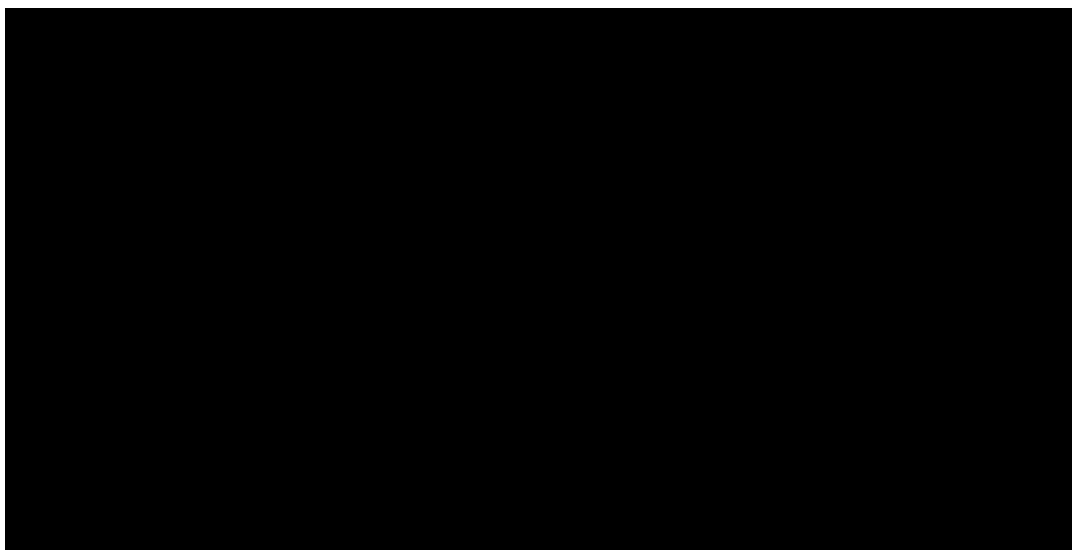
Wariant analizy	NIV+IPI
Analiza podstawowa	■
Analiza wrażliwości	■

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby i w związku z tym dłuższym stosowaniem terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odnoszą pacjenci, przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji.

Pazopanib jest refundowany w ramach programu lekowego od marca 2013 roku. Dane sprzedażowe dostępne są od początku jego refundacji. Przyjęto, że liczba miesięcznych terapii, wynikająca z danych sprzedażowych w marcu 2013 roku, stanowi liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w tym miesiącu. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach określono jako różnicę pomiędzy całkowitą liczbą pacjentów leczonych w danym miesiącu wynikającą z danych sprzedażowych a liczbą pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich miesiącach, z uwzględnieniem przyjętego czasu trwania terapii (Tabela 31, Wykres 4).

**Wykres 4.**

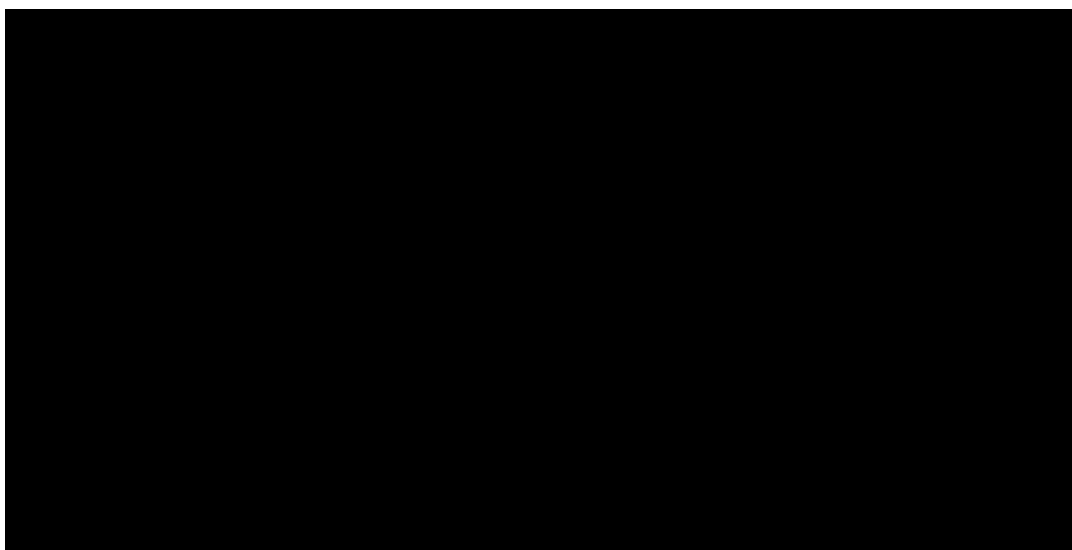
Liczba pacjentów leczonych pazopanibem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach



Temsirolimus jest refundowany w ramach programu lekowego od listopada 2016 roku. Ze względu na to, że dane sprzedażowe są dostępne od grudnia 2016, liczbę pacjentów wynikającą z danych sprzedażowych w grudniu 2016 rozłożono proporcjonalnie pomiędzy miesiące listopad–grudzień 2016 i przyjęto, iż każda z uzyskanych w ten sposób wartości stanowi liczbę nowych pacjentów, tj. pacjentów rozpoczynających terapię w danym miesiącu. Kalkulacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach wyznaczono w ten sam sposób jak w przypadku danych dla pazopanibu (Wykres 5).

**Wykres 5.**

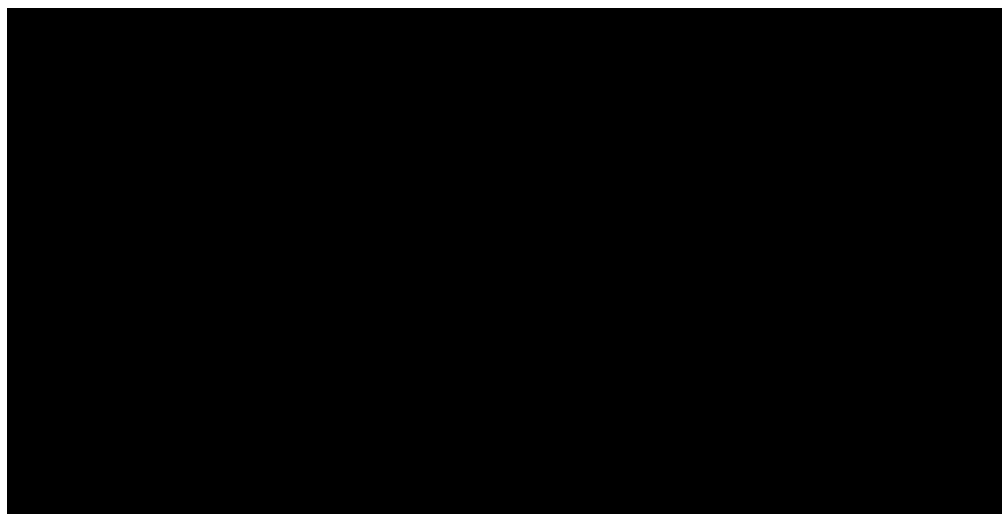
Liczba pacjentów leczonych temsirolimusem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach



Sunitynib w ramach programu lekowego leczenia raka nerki jest dostępny od lipca 2012, natomiast wcześniej od września 2009 był dostępny w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) [38, 39]. Dane sprzedażowe dla sunitynibu dostępne były od początku jego refundacji w ramach programu lekowego B.10, tj. od lipca 2012. Ponieważ był to moment wprowadzenia programów lekowych w Polsce, założono, że ze względu na zmiany organizacyjne w lipcu 2012 nie włączono żadnych nowych pacjentów do programu lekowego, a liczba pacjento-miesiący terapii wyznaczona na podstawie liczby sprzedanych miligramów w tym miesiącu odpowiada liczbie pacjentów kontynuujących terapię sunitynibem rozpoczętej w poprzednich miesiącach w ramach TPZ. Ze względu na brak danych sprzedażowych dla sunitynibu refundowanego w ramach TPZ założono, że liczba pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte przed lipcem 2012 roku maleje liniowo zgodnie z przyjętym średnim czasem stosowania sunitynibu. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem od sierpnia 2012 oraz liczbę pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte po lipcu 2012 wyznaczono w ten sam sposób jak w przypadku danych dla pazopanibu i temsyrolimusu. Wyznaczoną zgodnie z powyższymi danymi i założeniami liczbę pacjentów leczonych sunitynibem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach w kolejnych miesiącach w latach 2012-2022 przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 6).

**Wykres 6.**

**Liczba pacjentów leczonych sunitynibem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach**



Otrzymane w wyniku opisanego powyżej przeliczenia danych sprzedażowych całkowite liczby pacjentów leczonych w ramach programu leczenia raka nerki w kolejnych latach porównano z danymi NFZ podanymi w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35] dla lat 2014-2017 oraz w Uchwale Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku [28] dla 2018 roku (Tabela 33).



Tabela 33.

Porównanie liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.10 otrzymanej w wyniku zastosowanego modelowania na podstawie danych NFZ oraz zaczerpniętych z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018 oraz Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku

Źródło danych	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.10 – oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.10 – opracowanie AOTMiT nr OT.4320.14.2018 i Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku	1 512	1 591	1 717	1 846	1 981

[Redacted content]

(Tabela 34).

Tabela 34.

Porównanie liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.10 otrzymanej w wyniku zastosowanego modelowania na podstawie danych NFZ powiększonej o 10% oraz zaczerpniętych z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018 oraz Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku

Źródło danych	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.10 – oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych +10%	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.10 – opracowanie AOTMiT nr OT.4320.14.2018 i Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku	1 512	1 591	1 717	1 846	1 981

Należy zauważyć, że uwzględnienie w analizie podstawowej liczebności populacji docelowej otrzymanej na podstawie danych sprzedażowych pozwoliło na uzyskanie rzeczywistych wydatków na leki ponoszonych przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.10 *Leczenie raka nerki*.

[Redacted content]

## 2.5.4. Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 14 badań raportujących odsetek pacjentów z jasnokomórkowym lub z mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem nerki w Polsce (Tabela 35, por. rozdz. A.1.2.5). Przedstawione odsetki kształtują się w granicach 60-100%. Taka rozbieżność danych może być spowodowana różną metodyką przeprowadzonych badań oraz możliwością uwzględnienia w obliczeniach oprócz złośliwych nowotworów także guzów łagodnych.

**Tabela 35.**  
Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – odnalezione dane

Źródło	Miejsce	Liczba pacjentów z rakiem nerki w badaniu	Odsetek chorych z rakiem jasnokomórkowym
Rzepecka-Woźniak 2014 [40]	Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 1994-2008, materiały <i>postmortem</i>	55	60%
Wypychowska 2008 [41]	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu, 1991-1999	77	69%
Kozłowska 2008 [42]	Zakład Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński, 1997-2007, materiały <i>postmortem</i>	681	82%
Grabowski 2002 [43]	Klinika Urologii i Zakład Patologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, 1990-1997	317	87%
Bechcińska 1981 [44]	Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi, 1958-1979	123	89%
Tujakowski 2006 [45]	Centrum Onkologii w Bydgoszczy	18	89%
Wolski 2000 [46]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1999	251	90%
Szmit 2012 [47]	Zakład onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, 2004-2010	148	95%
Brandys 1994 [48]	Klinika Chemioterapii i Ambulatorium Chemioterapii Instytutu Onkologii w Krakowie, 1979-1991	139	96%
Zarzycka 1998 [49]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1995	399	98%
Brykalska 1967 [50]	Oddział Urologiczny Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzyzlesiu. 1956-1966	38	61%
Leńko 1966 [51]	Klinika Urologii. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, 1955-1965	23	100%
Prokopowicz 2016 [52]	Klinika Urologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2000-2006	230	82%
Tupikowski 2015a [53]	Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, 2010-2012	282	84%
<b>Średnia ważona liczbą pacjentów</b>			<b>86,5%</b>

W analizie wrażliwości uwzględniono średnią ważoną z odnalezionych badań (86,5%) (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – wartości przyjęte w analizie**

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym	Źródło
Analiza podstawowa		
Analiza wrażliwości	86,5%	Średnia ważona z wartości w odnalezionych badaniach

### 2.5.5. Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii

Pazopanib w ramach programu lekowego B.10 leczenie raka nerki jest refundowany wśród pacjentów bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego (I linia leczenia) lub po wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokin (II linia leczenia, udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN- $\alpha$ ). Kryteria kwalifikacji do leczenia NIV+IPI spełniają tylko pacjenci w I linii leczenia.

W ramach analizy wpływu na budżet dla pazopanibu z 2012 roku [55, 56] wyznaczono prognozowaną liczbę pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sunitynibem lub pazopanibem w I linii leczenia (767) oraz prognozowaną liczbę pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sorafenibem lub pazopanibem w II linii leczenia (264). Przyjęto, że rozkład liczebności tych dwóch subpopulacji determinuje rozkład liczby pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I i II linii leczenia. Na tej podstawie określono, że odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii wynosi 74,4% wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem (Tabela 37). Należy zauważyć, że dane z analizy wpływu na budżet dla pazopanibu obejmują również liczbę pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sunitynibem oraz sorafenibem, ponadto zostały oszacowane w 2012 roku, mogły zatem ulec dezaktualizacji.

Tabela 37.

Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I i II linii wyznaczone na podstawie analiz wpływu na budżet dla pazopanibu

Parametr	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Liczba pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sunitynibem lub pazopanibem w I linii leczenia	767	74,4%
Liczba pacjentów włączanych rocznie do programu leczenia raka nerki sorafenibem lub pazopanibem w II linii leczenia	264	25,6%
<b>Razem</b>	<b>1 031</b>	<b>100,0%</b>

Drugim sposobem wyznaczania odsetka pacjentów na I linii dla pazopanibu spośród pacjentów z RCC leczonych tym lekiem było wykorzystanie danych o liczbie pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa. Aktualnie w Polsce po interferonie alfa oprócz pazopanibu stosowany jest również sorafenib. Poniżej zestawiono całkowitą liczbę pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa, pazopanibem i sorafenibem w 2017 roku zgodnie z danymi NFZ podanymi w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35] (Tabela 38).

Tabela 38.

Całkowita liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych w 2017 roku interferonem alfa, pazopanibem i sorafenibem

Substancja czynna	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.10
Interferon alfa	275
Sorafenib	79
Pazopanib	622

Zgodnie z badaniem randomizowanym porównującego interferon alfa z sunitynibem (Motzer 2007 [57], Motzer 2009 [58]) mediana czasu do progresji wśród pacjentów leczonych interferonem alfa w I linii wynosi 5 miesięcy. Na tej podstawie założono, że pacjenci leczeni interferonem alfa w 2017 roku przechodzą w przypadku progresji choroby w tym samym roku na II linię leczenia. Na podstawie publikacji Motzer 2007 [57] i Motzer 2009 [58] określono odsetek pacjentów żyjących po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia interferonem, u których wystąpiła progresja (Tabela 39). Liczbę pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa, którzy w 2017 otrzymali II linię leczenia, oszacowano na 115 osób.

Tabela 39.

Liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa, którzy w 2017 otrzymają kolejną linię leczenia

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa w 2017 roku	275	Opracowanie AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35]
Przeżycie całkowite pacjentów po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia interferonem alfa	83,4%	Motzer 2007 [57]
Przeżycie bez progresji pacjentów po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia interferonem alfa	41,7%	Motzer 2009 [58]
<b>Odsetek pacjentów żyjących po 6 miesiącach, u których wystąpiła progresja od</b>	<b>41,7%</b>	<b>Przeżycie całkowite</b>

Parametr	Wartość	Źródło
rozpoczęcia leczenia interferonem alfa		pomniejszone o przeżycie bez progresji
<b>Liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa, którzy w 2017 otrzymają kolejną linię leczenia</b>	<b>115</b>	

Wskazaniem do włączenia pacjenta z rakiem nerki do leczenia sorafenibem jest udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa [2]. Przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci leczeni sorafenibem w 2017 roku (79 pacjentów [35]) stosowali w tym roku interferon alfa. Na tej podstawie założono, że pozostali pacjenci leczeni interferonem alfa w 2017, którzy w tym samym roku otrzymali kolejną linię leczenia ( $115-79=36$ ) byli leczeni pazopanibem w ramach II linii (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Liczba pacjentów leczonych sorafenibem i pazopanibem w II linii w 2017 roku po interferonie alfa

Sekwencja terapii	Liczba pacjentów leczonych w II linii w 2017 roku po interferonie alfa
Interferon alfa → II linia, w tym	115
Interferon alfa → Sorafenib	79
Interferon alfa → Pazopanib	36

Otrzymany na podstawie powyższych obliczeń rozkład pacjentów leczonych pazopanibem na poszczególne linie leczenia przedstawiono poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Odsetek pacjentów leczonych pazopanibem w I i II linii na podstawie danych z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018

Parametr	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Liczba pacjentów leczonych pazopanibem w I linii	586	94,2%
Liczba pacjentów leczonych pazopanibem w II linii	36	5,8%
<b>Razem</b>	<b>622</b>	<b>100,0%</b>

Należy zauważyć, że dostępne dane z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35] obejmują całkowitą liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w 2017 roku, w tym również liczbę kontynuujących leczenie rozpoczęte w 2016 roku. Ponadto zastosowane modelowanie liczby pacjentów rozpoczynających II linię leczenia po interferonie alfa jest obarczone niepewnością [redacted] wyższy odsetek wyznaczony na podstawie danych dla interferonu alfa uwzględniono w ramach analizy podstawowej, a niższy odsetek zgodny z analizą wpływu na budżet dla pazopanibu – jako wariant analizy wrażliwości (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
**Odsetek pacjentów leczonych pazopanibem w I i II linii leczenia – dane przyjęte w analizie**

Wariant analizy	Pacjenci rozpoczynający leczenie pazopanibem	
	w I linii leczenia	w II linii leczenia
Analiza podstawowa	94,2%	5,8%
Analiza wrażliwości	74,4%	25,6%

### 2.5.6. Odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim

Zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego do terapii NIV+IPI kwalifikują się pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC. Sunitynib i pazopanib są refundowane u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem, natomiast temsyrolimus z rokowaniem niekorzystnym według skali MSKCC.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z pośrednim rokowaniem wg IMDC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg MSKCC poszukiwano danych dotyczących rozkładu pacjentów z RCC według stopnia rokowania w ramach przeprowadzonego przeszkania epidemiologicznego (rozdz. A.1).

W ocenie rokowania w skali MSKCC bierze się pod uwagę obecność 5 czynników prognostycznych, w tym: stan sprawności pacjenta <80 wg skali Karnofsky'ego, czas pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia systemowego wynoszący <1 rok, stężenie dehydrogenazy mleczanowej >1,5 górnej granicy normy, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy oraz skorygowanego wapnia wynoszące >10 mg/dl. Model IMDC nie uwzględnia poziomu dehydrogenazy mleczanowej, natomiast oparty jest dodatkowo o ocenę poziomu płytek krwi i neutrofilii. W obu skalach pacjenci na podstawie liczby czynników ryzyka przydzielani są do odpowiedniej kategorii rokowniczej: korzystnej (brak czynników ryzyka), pośredniej (1–2 czynniki ryzyka) i niekorzystnej ( $\geq 3$  czynniki ryzyka) [1, 59].

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów ze względu na rokowanie w skali IMDC.

Porównania skal MSKCC i IMDC dokonano.in. w pracy Kubackova 2015 [59], w której retrospektywnie analizowano wyniki pacjentów z MRCC leczonych sunitynibem w I linii w latach 2006-2013. Uwzględniono wówczas dane wszystkich pacjentów czeskiej bazy danych (RENIS), dla których dostępne były dane dotyczące wszystkich czynników prognostycznych zawartych w obu skalach. Zastosowanie skali IMDC spowodowało przesunięcie pacjentów w ocenie rokowania w porównaniu ze skalą MSKCC (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015

Kryterium	Skala MSKCC	Skala IMDC
<b>Czynnik ryzyka</b>		
Stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%	✓	✓
Czas od diagnozy do leczenia systemowego <1 roku	✓	✓
Poziom LDH ≥1,5xULN	✓	x
Poziom Hb <LLN	✓	✓
Poziom skorygowanego Ca >10 mg/dl	✓	✓
Poziom płytek krwi >ULN	x	✓
Poziom neutrofilii >ULN	x	✓
<b>Rozpowszechnienie grup ryzyka</b>		
Rokowanie korzystne (brak czynników ryzyka)	12%	22%
Rokowanie pośrednie (1–2 czynniki ryzyka)	61%	62%
Rokowanie niekorzystne (≥3 czynniki ryzyka)	27%	16%

Na podstawie danych z publikacji Kubackova 2015 wyznaczono, jaki odsetek pacjentów wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC stanowią pacjenci z rokowaniem korzystnym rokowaniem wg skali IMDC (Tabela 44). Na tej podstawie odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC wyznaczono na 69,9% i taką wartość uwzględniono w analizie podstawowej (Tabela 46).

**Tabela 44.**  
Odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim wg skali IMDC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC	73%
Odsetek pacjentów z rokowaniem korzystnym wg skali IMDC	22%
Odsetek pacjentów z rokowaniem korzystnym wg skali IMDC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC	30,1%
Odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim wg skali IMDC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC	69,9%

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono dostępne polskie dane o rozkładzie polskich pacjentów z RCC według skali MSKCC. W ramach przeszukania epidemiologicznego odnaleziono 5 badań – Szmit 2012 [47], Tupikowski 2015b [60], Bodnar 2015 [61], Jacko 2018 [62] oraz Buda-Nowak 2017 [63]. Publikacja Szmit 2012 [47] opisuje retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 148 pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po wcześniejszej nefrektomii leczonych sorafenibem (45% pacjentów w I linii). Tupikowski 2015b [60] to otwarte badanie prospektywne II fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego interferonem i cyklofosfamidem u dorosłych pacjentów z metastatycznym jasnokomórkowym rakiem nerki (63% pacjentów w I linii).

Bodnar 2015 [61] to otwarte badanie prospektywne II fazy przeprowadzone wśród pacjentów z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerki po wcześniejszej terapii antyangiogennej. Publikacja Jacko 2018 [62] opisuje retrospektywne badanie obejmujące pacjentów w stadium rozsiałym z uprzednim wykonaniem nefrektomii leczonych w II linii aktytynibem lub ewerolimusem. W retrospektywnym badaniu Buda-Nowak 2017 [63] włączono 27 pacjentów leczonych sunitynibem w I linii z przerzutowym rakiem nerki po wcześniejszej nefrektomii z rokowaniem korzystnym lub pośrednim. W tabeli poniżej zestawiono rozkład pacjentów w powyższych badaniach ze względu na ryzyko w skali MSKCC z uwzględnieniem jedynie pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim**

Publikacja	Liczba pacjentów	Odsetek wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	
		Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie
<b>Bodnar 2015</b>	51	54,9%	45,1%
<b>Jacko 2018</b>	75	25,3%	74,7%
<b>Szmit 2012</b>	123	19,5%	80,5%
<b>Tupikowski 2015b</b>	25	20,0%	80,0%
<b>Buda-Nowak 2017</b>	27	77,8%	22,2%
<b>Średnia ważona z badań Szmit 2012 i Tupikowski 2015</b>		<b>19,6%</b>	<b>80,4%</b>

W analizie nie uwzględniono badań Jacko 2018 oraz Bodnar 2015 ze względu na uwzględnienie w nich jedynie pacjentów w II linii leczenia. Wartości w badaniach Szmit 2012 i Tupikowski 2015b są spójne, natomiast wyniki badania Buda-Nowak 2017 wskazują na odwrotną relację częstości rokowania, jednakże zostało ono przeprowadzone w niewielkiej próbie pacjentów. W analizie jako wariant maksymalny odsetka pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim przyjęto wartość wyznaczoną na podstawie badań Szmit 2012 i Tupikowski 2015, natomiast w wariantcie minimalnym uwzględniono dane z badania Buda-Nowak 2017 (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim – wartości przyjęte w analizie**

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	Źródło
<b>Analiza podstawowa</b>	69,9%	Kubackova 2015
<b>Wariant maksymalny</b>	80,4%	Szmit 2012, Tupikowski 2015b
<b>Wariant minimalny</b>	22,2%	Buda-Nowak 2017



W dalszej części analizy określenia „rokowanie pośrednie” i „rokowanie niekorzystne” stosowane będą w odniesieniu do skali MSKCC, chyba że wskazano inaczej.

### 2.5.7. Odsetek pacjentów z uprzednią nefrektomią

Proponowany program lekowy dla NIV+IPI nie podaje jako kryterium kwalifikacji konieczności uprzedniego wykonania nefrektomii. Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego B.10, uprzednie wykonanie nefrektomii jest wymagane do rozpoczęcia terapii sunitynibem i pazopanibem. Liczba pacjentów w populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych dla sunitynibu i pazopanibu będzie określać zatem pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią. W celu wyznaczenia liczby chorych z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii poszukiwano danych o częstości wykonywania nefrektomii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozd. A.1) odnaleziono publikację Paradysz 2002 [64]. W badaniu tym przedstawiono wyniki ankiety rozesełanej do 20 oddziałów urologicznych znajdujących się na terenie województwa śląskiego i opolskiego na temat liczby osób hospitalizowanych z powodu raka nerki w roku 2000. W obu województwach hospitalizowano łącznie 690 osób. U 90,6% pacjentów z rozpoznaniem RCC włączonych do tego badania wykonano zabiegi operacyjne – 85,4% pacjentów z nefrektomią radykalną oraz 5,2%, u których wykonano operację nerkooszczędzającą. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie to uwzględnia jedynie pacjentów hospitalizowanych, w różnym stadium zaawansowania. Nie podaje ona częstości uprzedniego wykonania nefrektomii wśród pacjentów z rakiem zaawansowanym. Ponadto ze względu na okres badania, dane w niej zawarte mogły ulec dezaktualizacji.

Jak podano w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35], z pisma przekazanego Agencji przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. M. Krzakowskiego wynika, iż brak możliwości zakwalifikowania do programu lekowego leczenia raka nerki z powodu niewykonania nefrektomii dotyczy około 15% chorych. Wartość tą potwierdzają odnalezione publikacje zagraniczne [65–68]. Na tej podstawie przyjęto w analizie, że liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim leczonych sunitynibem i pazopanibem w I linii (tj. z uprzednio wykonaną nefrektomią) stanowi 85% wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z rokowaniem pośrednim (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
Rozkład pacjentów ze względu na uprzednio wykonaną nefrektomię

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z uprzednio wykonaną nefrektomią	85%	Opracowanie AOTMiT nr OT.4320.14.2018 [35]
Odsetek pacjentów bez uprzednio wykonanej nefrektomii	15%	

## 2.5.8. Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w latach 2020-2022 wyznaczono stosując odpowiednio odsetki z rozdziałów 2.5.4, 2.5.5, 2.5.6 i 2.5.7 do wyznaczonej w rozdziale 2.5.3 prognozowanej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem w tym okresie.

Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w latach 2020–2022 określono jako sumę pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem lub pazopanibem w odpowiednich miesiącach. Do liczby pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim (rozd. 2.5.6). Do liczby pacjentów rozpoczynających terapię pazopanibem zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim oraz odsetek pacjentów stosujących pazopanib w I linii (rozd. 2.5.5 i 2.5.6).

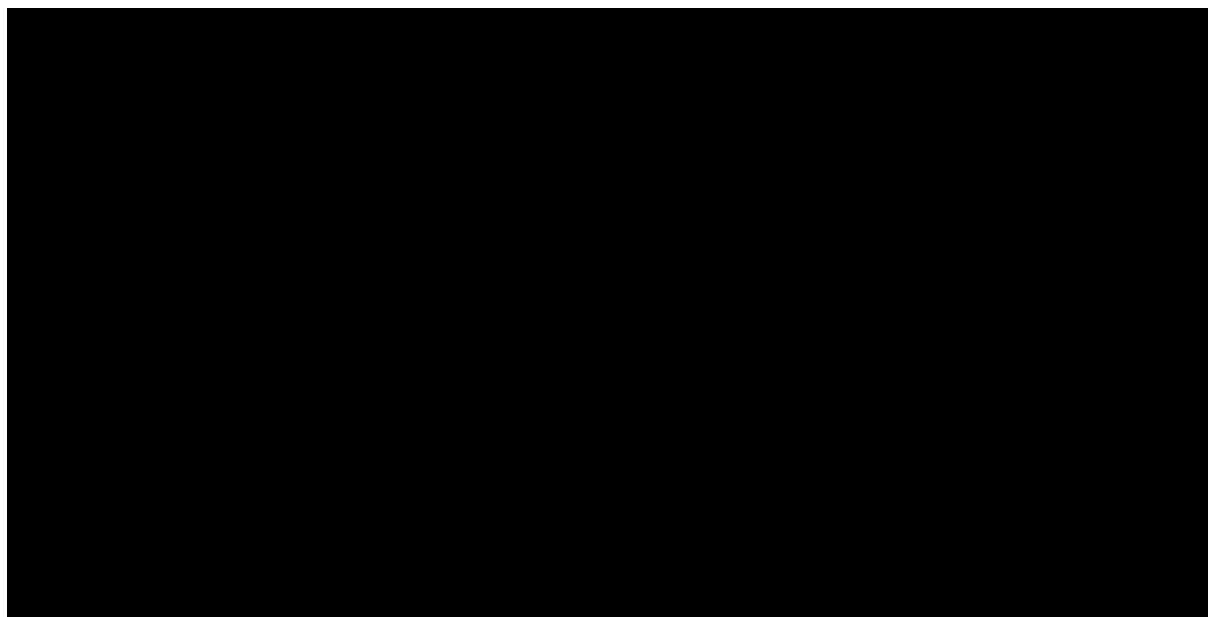
W kolejnym kroku obliczeń założono, że liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych sunitynibu i pazopanibu stanowi 85% (por. rozdz. 2.5.7) wszystkich pacjentów z rokowaniem pośrednim kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem. Na tej podstawie wyznaczono całkowitą liczbę pacjentów z rokowaniem pośrednim. Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w latach 2020–2022 obliczono przy założeniu, że stanowią oni 15% całkowitej liczby pacjentów z rokowaniem pośrednim rozpoczynających leczenie.

Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w latach 2020–2022 przyjęto na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię temsyrolimusem w odpowiednich miesiącach. Do tej liczby zastosowano odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym (rozd. 2.5.4).

Wyznaczoną liczebność populacji docelowej przedstawiono poniżej (Wykres 7, Tabela 48).

**Wykres 7.**

Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w poszczególnych miesiącach horyzontu analizy

**Tabela 48.**

Roczna liczba noworozpoznanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem

Parametr	2020	2021	2022
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią	■	■	■
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii	■	■	■
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem z rokowaniem niekorzystnym	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	■	■	■

Przyjęte rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.6.

## 2.6. Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej

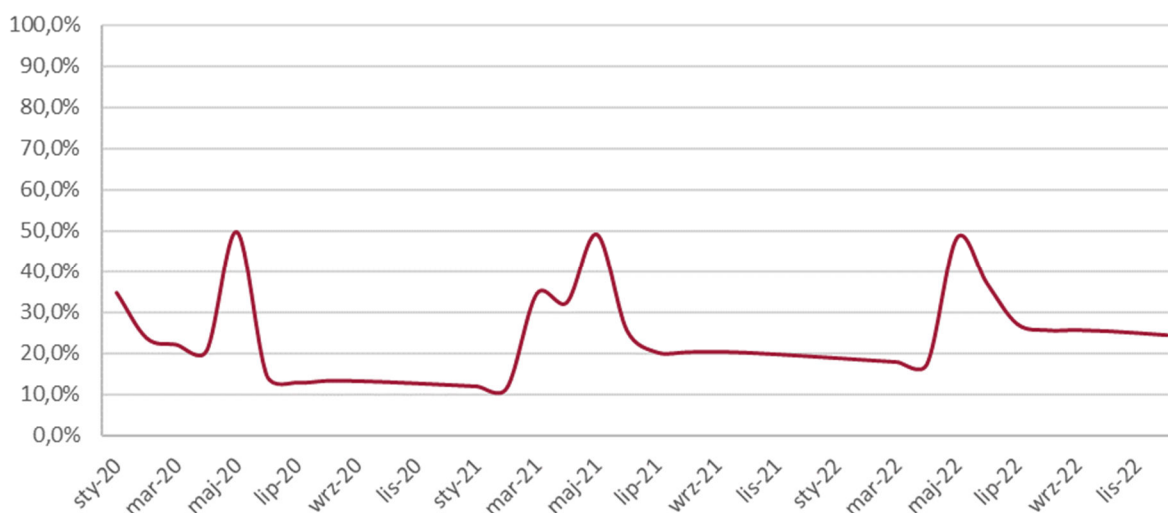
Po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji NIV+IPI w ramach wnioskowanego programu lekowego, tylko część spośród określonych powyżej pacjentów kwalifikujących się do terapii NIV+IPI będzie w rzeczywistości otrzymywać leczenie tym schematem, a tym samym NIV+IPI tylko częściowo zastępować będzie obecnie stosowane terapie w populacji docelowej.

### 2.6.1. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią

Ze względu na brak innych danych w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią w latach 2020–2022 będzie takie samo jak rozpowszechnienie pazopanibu w pierwszych trzech latach jego refundacji, tj. od marca 2013 roku do lutego 2016 roku. Rozpowszechnienie to określono na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibu i pazopanibu w tym okresie wyznaczonych w rozdz. 2.5 z uwzględnieniem odsetków z rozdziałów 2.5.5 i 2.5.6. Podobne podejście dotyczące rozpowszechnienia zastosowano w analizie wpływu na budżet dla nivolumabu stosowanego w raku nerki z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego [12] oraz w analizie wpływu na budżet dla kabozantynibu stosowanego po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [69]. W analizach tych założono, że interwencja wnioskowana będzie przejmować rynek w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy z dynamiką, z jaką aksytynib przejmował rynek ewerolimusu po wejściu do refundacji. Podejście to zostało zaakceptowane przez AOTMiT.

Przyjęte w analizie rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 8)

**Wykres 8.**  
Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią przyjęte w analizie



Dodatkowo dla przeprowadzonej na podstawie danych sprzedażowych prognozy rozpowszechnienia w każdym miesiącu wyznaczono przedział ufności. Średnie wartości tych przedziałów w ujęciu rocznym przedstawiono poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.

Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozpowszechnienia NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią przyjęte w analizie

	2020	2021	2022
Dolna granica przedziału ufności	7,7%	11,3%	13,4%
Górna granica przedziału ufności	32,9%	36,3%	38,6%

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

W analizie wrażliwości jako wariant minimalny i maksymalny przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (Tabela 50).

Tabela 50.

Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią – analiza wrażliwości

Wariant	Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących NIV+IPI <sup>a</sup>		
	2020	2021	2022
Wariant średni	20,3%	23,8%	26,0%
Wariant minimalny	7,7%	11,3%	13,4%
Wariant maksymalny	32,9%	36,3%	38,6%

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

Zgodnie z przyjętym miesięcznym rozpowszechnieniem liczba pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI wyniesie [REDACTED] (Tabela 51).

Tabela 51.

Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym

Parametr	2020	2021	2022
<b>Analiza podstawowa</b>			
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Średnie rozpowszechnienie <sup>a</sup>	20,3%	23,8%	26,0%
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■
<b>Wariant minimalny</b>			
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Średnie rozpowszechnienie <sup>a</sup>	7,7%	11,3%	13,4%
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■

Parametr	2020	2021	2022
<b>Wariant maksymalny</b>			
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Średnie rozpowszechnienie <sup>a</sup>	32,9%	36,3%	38,6%
Liczba pacjentów pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

## 2.6.2. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii

W analizie przyjęto, że w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii w latach 2020–2022 w scenariuszu nowym 100% pacjentów będzie stosować NIV+IPI ze względu na aktualny brak dostępnych innych opcji terapeutycznych w tej populacji (Tabela 52).

Tabela 52.

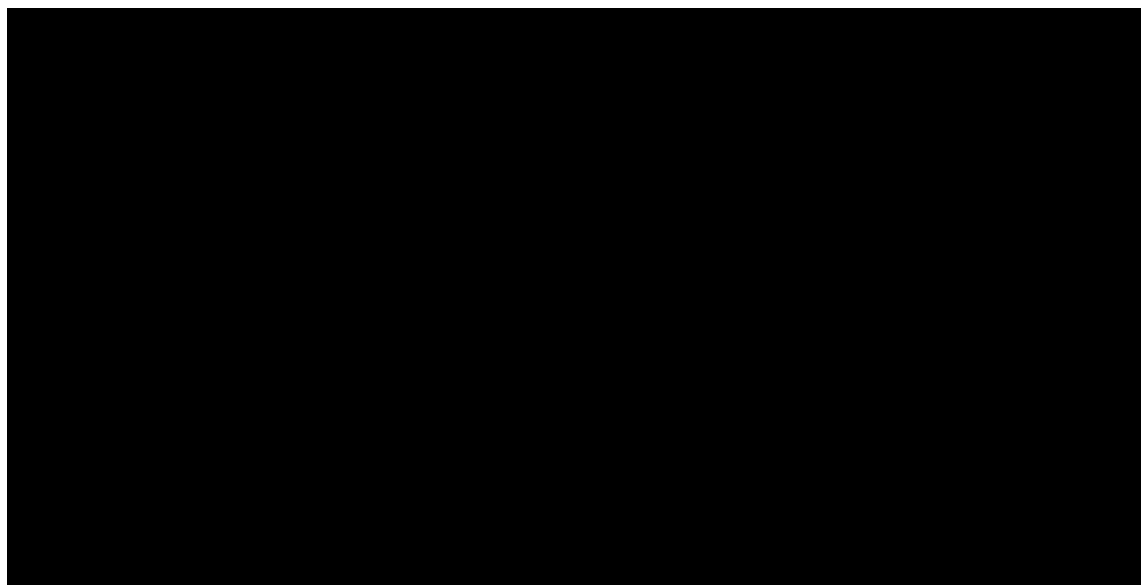
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym

Parametr	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Rozpowszechnienie	100%	100%	100%
Liczba pacjentów pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■

## 2.6.3. Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

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

**Wykres 9.**  
**Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem niekorzystnym przyjęte w analizie**



Zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem NIV+IPI liczba pacjentów z rokowaniem niekorzystnym rozpoczynających leczenie NIV+IPI wyniesie [redacted] [redacted] (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
**Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym**

Parametr	2020	2021	2022
<b>Analiza podstawowa</b>			
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Rozpowszechnienie	■	■	■
Liczba pacjentów niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■
<b>Wariant minimalny</b>			
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Rozpowszechnienie	■	■	■
Liczba pacjentów niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■
<b>Wariant maksymalny</b>			
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujących się do terapii NIV+IPI	■	■	■
Rozpowszechnienie	■	■	■
Liczba pacjentów niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie NIV+IPI	■	■	■

## 2.6.4. Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 54) zestawiono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI z populacji docelowej oraz średnie rozpowszechnienie NIV+IPI ogółem w latach 2020-2022. [REDACTED]

Tabela 54.  
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI

Parametr	2020	2021	2022	
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI	z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	z niekorzystnym rokowaniem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie rozpowszechnienie NIV+IPI ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

## 2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

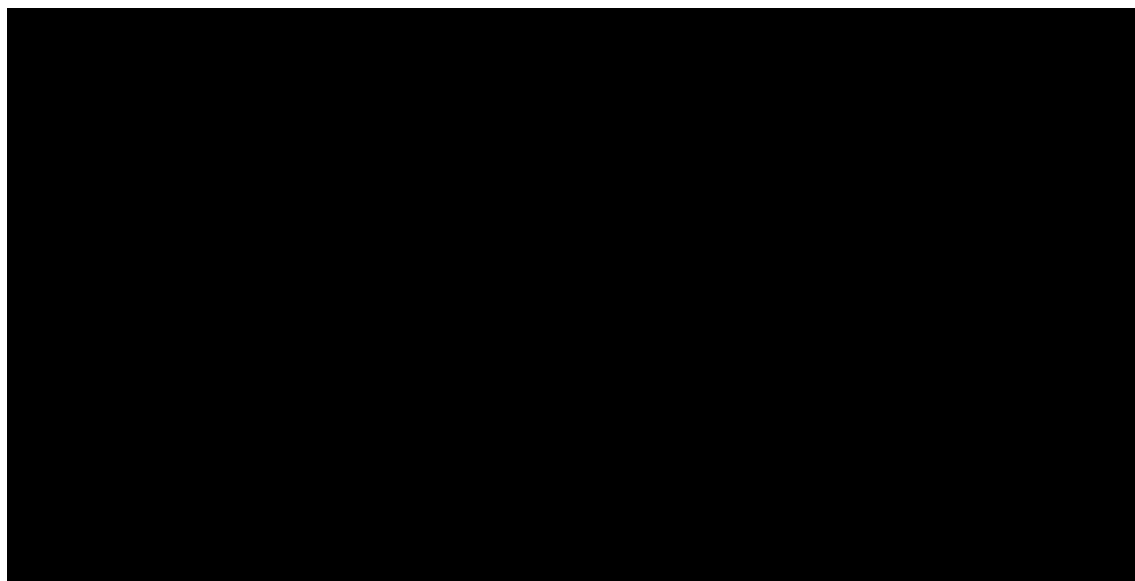
### 2.7.1. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią

Udział sunitynibu i pazopanibu w populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią określono na podstawie wyznaczonej w rozdziale 2.5 liczby pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibu i pazopanibu w latach 2020–2022 (por. Wykres 4, Wykres 6) W przypadku scenariusza istniejącego, odsetek pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie sunitynibem wynosi średnio 33%, a pazopanibem – 67% (Wykres 10, Tabela 55).



**Wykres 10.**

**Odsetek pacjentów z populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią stosujących sunitynib i pazopanib – scenariusz istniejący**

**Tabela 55.**

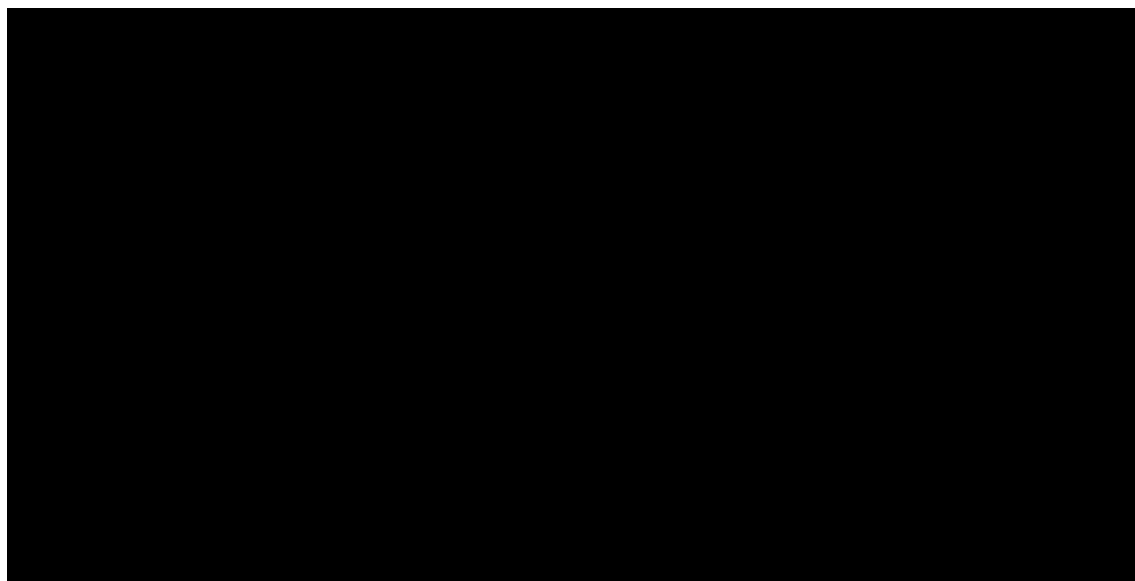
**Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem i pazopanibem w scenariuszu istniejącym**

Schemat leczenia	2020	2021	2022
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■

W scenariuszu nowym przyjęto, iż udział sunitynibu i udział pazopanibu będą zmniejszone proporcjonalnie o przyjęte rozpowszechnienie NIV+IPI (Wykres 11, Tabela 56).

**Wykres 11.**

**Odsetek pacjentów z populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią stosujących sunitynib i pazopanib – scenariusz nowy**

**Tabela 56.**

**Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem i pazopanibem w scenariuszu nowym**

Schemat leczenia	2020	2021	2022
<b>Analiza podstawowa</b>			
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
<b>Wariant minimalny</b>			
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
<b>Wariant maksymalny</b>			
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■

### **2.7.2. Populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii**

Ze względu na to, iż obecnie pacjenci z rakiem nerki z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii nie mają dostępu do efektywnej terapii, w analizie przyjęto, iż u pacjentów tych stosuje się wyłącznie leczenie paliatywne.

Zgodnie z powyższym w scenariuszu istniejącym przyjęto iż 100% pacjentów stosuje leczenie paliatywne (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie paliatywne w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia	2020	2021	2022
Leczenie paliatywne	■	■	■

W scenariuszu nowym 100% pacjentów będzie stosować NIV+IPI, 0% pacjentów będzie stosować zatem leczenie paliatywne (Tabela 58).

**Tabela 58.**  
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie paliatywne w scenariuszu nowym

Schemat leczenia	2020	2021	2022
Leczenie paliatywne	0	0	0

### 2.7.3. Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

W scenariuszu istniejącym analizy przyjęto, iż 100% pacjentów z niekorzystnym rokowaniem stosuje terapię temsyrolimusem (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie temsyrolimusem w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia	2020	2021	2022
Temsyrolimus	■	■	■

**Tabela 60.**  
Odsetek pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie temsyrolimusem – scenariusz nowy

Wariant analizy	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■

**Tabela 61.**  
Liczba pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie temsyrolimusem – scenariusz nowy

Wariant analizy	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■

## 2.8. Dawkowanie

Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu oraz temsyrolimusu przyjęto zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki [2]. Dawkowanie niwolumabu i ipilimumabu określono na podstawie projektu programu lekowego leczenia raka nerki z uwzględnieniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [29].

Zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.

Przyjęte dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 62.**  
Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu zgodnie z programem lekowym

Substancja	Dawkowanie	Źródło
<b>Sunitynib</b>	50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.	Program lekowy leczenia raka nerki
<b>Pazopanib</b>	800 mg doustnie raz na dobę	Program lekowy leczenia raka nerki
<b>Temsyrolimus</b>	25 mg dożylnie w odstępach 7-dniowych	Program lekowy leczenia raka nerki

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg m.c. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (Tabela 63) [3].

**Tabela 63.**  
Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w monoterapii

Substancja	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Nivolumab	3 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	–

Zgodnie z analizą ekonomiczną [37] w analizie podstawowej przyjęto, że dawkowanie niwolumabu w fazie monoterapii wynosi 240 mg co 2 tygodnie, a w analizie wrażliwości – 480 mg co 4 tygodnie.

Średnią masę ciała pacjentów z rakiem nerki wyznaczono na podstawie danych przyjętych w analizie ekonomicznej [37] (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
Średnia masa ciała pacjentów z rakiem nerki

Parametr	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	██████	Analiza ekonomiczna [37]
Wariant minimalny	██████	
Wariant maksymalny	██████	

## 2.9. Długość terapii

Leczenie niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Średnią długość terapii sunitynibem oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wyznaczono na podstawie krzywych czasu trwania terapii (*time to treatment discontinuation*, TTD) przyjętych w analizie ekonomicznej [37] na podstawie badań randomizowanych (odpowiednio ██████ i ██████, Tabela 31). W analizie wrażliwości przyjęto dłuższe czasy leczenia zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej (██████ dla SUN i ██████ dla NIV+IPI).

W ramach publikacji Zyśk 2013 [70] przedstawiono średnią długość leczenia finansowanego w ramach procedury chemioterapii niestandardowej w Polsce w okresie od stycznia 2009 r. do marca 2012 r., w tym SUN, PAZ i TEMS (Tabela 65). ██████

Wskazanie rejestracyjne dla temsyrolimusu obejmuje leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka, czyli u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym [71]. Można zatem założyć, że w ramach chemioterapii niestandardowej lekarze nie wychodzili poza to wskazanie przy włączaniu pacjentów i średni czas trwania terapii TEMS z publikacji Zyśk 2013,

wynoszący 4,7 msc, jest wiarygodny również w odniesieniu do populacji docelowej analizy. W związku z powyższym został on uwzględniony w niniejszej analizie.

W przypadku sunitynibu i pazopanibu charakterystyki produktów leczniczych [72, 73] nie zawężają wskazania do pacjentów z rokowaniem pośrednim, zatem ze względu na brak danych dotyczących kryteriów włączenia pacjentów do chemioterapii niestandardowej, przyjęcie bezpośrednich wartości średniego czasu terapii z publikacji Zyśk 2013 dla tych leków byłoby nieuzasadnione. Dane te wykorzystano jednak do wyznaczenia średniego czasu trwania terapii pazopanibem poprzez zachowanie relacji długości terapii PAZ:SUN z publikacji Zyśk 2013 w odniesieniu do przyjętej wartości czasu trwania terapii SUN z analizy ekonomicznej (Tabela 66).

**Tabela 65.**  
Średni czas trwania terapii sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem z publikacji Zyśk 2013

Parametr	SUN	PAZ	TEMS
Średni czas terapii	6,0	7,0	4,7

**Tabela 66.**  
Średnia długość terapii nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem

Wariant	Średni czas terapii (miesiące)			
	NIV+IPI	SUN	PAZ	TEMS
Analiza podstawowa				4,7
Analiza wrażliwości				4,7

Ze względu na brak danych o średnim czasie przeżycia pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii, w analizie przyjęto konserwatywnie długość leczenia paliatywnego na podstawie mediany czasu przeżycia chorych z niekorzystnym rokowaniem z publikacji Stec 2014 [74], wynoszącej 4 miesiące (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
Średni czas leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii

Parametr	Średni czas terapii	Źródło
Leczenie paliatywne	4 msc	Stec 2014 [74]

## 2.10. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia paliatywnego.

### 2.10.1. Koszty leków

#### Niwolumab i ipilimumab

[Redacted text block]

Tabela 68.  
Koszt preparatu Opdivo® i Yervoy®

Preparat	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Opdivo®	40 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	100 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Yervoy®	50 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	200 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 69.  
Cena nivolumabu i ipilimumabu

Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa	Cena za 1 mg	Koszt za dawkę
Opdivo®	40 mg			
	100 mg			
Yervoy®	50 mg			
	200 mg			
Opdivo®	40 mg			
	100 mg			
Yervoy®	50 mg			
	200 mg			

### Sunitynib, pazopanib, temsyrolimus

Ceny preparatów zawierających sunitynib, pazopanib, temsyrolimus ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. [2]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70).

Tabela 70.  
Ceny SUN, PAZ i TEMS

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]
Sunitinibum	5909990079377	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps.	5 340,36	5 607,38	5 607,38
Sunitinibum	5909990079384	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps.	10 680,72	11 214,76	11 214,76
Sunitinibum	5909990079391	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps.	21 361,45	22 429,52	22 429,52
Pazopanibum	5909990764877	Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 tabl.	2 980,80	3 129,84	3 129,84
Pazopanibum	5909990764884	Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 tabl.	8 942,40	9 389,52	9 389,52



Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]
<b>Pazopanibum</b>	5909990764891	Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5 961,60	6 259,68	6 259,68
<b>Pazopanibum</b>	5909990764907	Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 tabl.	11 923,20	12 519,36	12 519,36
<b>Temsirolimus</b>	5909990080663	Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiołka 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiołka 2,2 ml rozcieńczalnika	2 932,01	3 078,61	3 078,61

Koszty miesięczny terapii powyższymi lekami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 71).

W opcji analizy [REDAKTOWANE] koszty komparatorów przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [36].

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego dla poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 12.2017 – 11.2018 [36].

W opcji [REDAKTOWANE] uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [36]. Uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (za okres 12.2017 – 11.2018).

**Tabela 71.**  
**Koszt terapii SUN, PAZ i TEMS**

Substancja	Wariant	Dawkowanie	Dawka na podanie [mg]	Średnia liczba dawek w miesiącu	Koszt za mg	Miesięczny koszt terapii
<b>SUN</b>	[REDAKTOWANE]	50 mg raz na dobę	50	20,29 <sup>a</sup>	16,02 zł	16 254,73 zł
	[REDAKTOWANE]				8,44 zł	8 563,60 zł
<b>PAZ</b>	[REDAKTOWANE]	800 mg raz na dobę	800	30,44	0,52 zł	12 701,93 zł
	[REDAKTOWANE]				0,34 zł	8 273,03 zł
<b>TEMS</b>	[REDAKTOWANE]	25 mg co tydz.	25	4,35	102,62 zł	11 155,38 zł
	[REDAKTOWANE]				24,57 zł	2 670,86 zł

a) (365,25/12) dni \* 4/6 - zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia (por. rozdz. 2.8)

## 2.10.2. Koszty podania leku

Koszty podania leków przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Koszt podania pojedynczej dawki leku przedstawiono poniżej (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
**Koszty podania leków**

Terapia	Koszt podania
NIV+IPI – faza leczenia skojarzonego	486,72 zł
NIV – faza monoterapii	486,72 zł
SUN	0,00 zł
PAZ	0,00 zł
TEMS	486,72 zł

### 2.10.3. Koszt monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ [75]). Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii niwolumabem i ipilimumabem oraz komparatorami określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki*. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 1 zł. Łączny roczny koszt monitorowania pacjenta wynosi 3 199 zł (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
**Koszty monitorowania terapii**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	3 199	1 zł	3 199 zł

Miesięczne koszty monitorowania terapii przyjęte w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Koszty monitorowania terapii**

Terapia	Koszt miesięczny
Monitorowanie terapii w programie lekowym	266,58 zł

### 2.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka,
- ogólne zapalenie płuc,
- nudności,
- zmęczenie,

- wysypka,
- spadek apetytu,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej.

Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla terapii NIV+IPI, SUN i TEMS przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej [37] (Tabela 75). W analizie założono konserwatywnie, że terapia PAZ oraz leczenie paliatywne nie powodują zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 75.**  
**Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie**

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Niwolumab + ipilimumab	██████
Temsoyrolimus	██████
Pazopanib	██████
Sunitynib	██████
Leczenie paliatywne	██████

### 2.10.5. Koszty po progresji choroby

Ze względu na sposób modelowania analizy wpływu na budżet uwzględnienie w nim kosztów po progresji byłoby utrudnione, dlatego zostały one pominięte w niniejszej analizie. Jest to podejście konserwatywne ze względu na dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby i w związku z tym dłuższe stosowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co przekłada się na odsunięcie w czasie kosztów ponoszonych po progresji choroby.

### 2.10.6. Koszty kolejnych linii terapii

W analizie uwzględniono leczenie kolejnymi liniami po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii raka nerki zgodnie z danymi zaczerpniętymi z analizy ekonomicznej [37]. W przypadku pazopanibu stosowanego w I linii leczenia RCC przyjęto takie same założenia jak dla sunitynibu stosowanego w tej linii leczenia.

Aktualne kryteria programu lekowego B.10. wskazują, że w przypadku zastosowania terapii NIV+IPI w pierwszej linii nie będzie możliwości zastosowania żadnej z dostępnych w programie lekowym interwencji w ramach drugiej linii [2]. Niemniej jednak w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem wydaje się prawdopodobna modyfikacja obecnych kryteriów terapii drugiej linii w przyszłości w celu umożliwienia pacjentom stosowania skutecznego leczenia po niepowodzeniu NIV+IPI (w przypadku objęcia refundacją tego schematu).

Udziały poszczególnych leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęte w analizie podstawowej oraz w analizach wrażliwości zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [37] (Tabela 76). W ramach analizy wrażliwości testowano następujące warianty:

- brak uwzględnienia kosztów kolejnych linii (wariant K1),
- udziały po SUN i PAZ jak w analizie podstawowej, brak uwzględnienia kolejnej linii po NIV+IPI (podejście zgodne z aktualnymi kryteriami refundacyjnymi w programie lekowym B.10; wariant K2).

Tabela 76.  
Udziały poszczególnych leków w kolejnych liniach leczenia – dane przyjęte w analizie

Wariant	Interwencja	Terapie stosowane w kolejnych liniach			
		NIV	CABO	AXI	EVE
<b>Rokowanie pośrednie</b>					
Analiza podstawowa	NIV+IPI	■	■	■	■
	SUN	■	■	■	■
	PAZ	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant K1)	NIV+IPI	■	■	■	■
	SUN	■	■	■	■
	PAZ	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant K2)	NIV+IPI	■	■	■	■
	SUN	■	■	■	■
	PAZ	■	■	■	■
<b>Rokowanie niekorzystne</b>					
Analiza podstawowa	NIV+IPI	■	■	■	■
	TEMS	■	■	■	■

Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji zastosowanych w I linii leczenia RCC zgodne z analizą ekonomiczną [37] zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 77). Koszt kolejnych linii dla pazopanibu przyjęto taki sam jak dla sunitynibu

Tabela 77.  
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja		
<b>Analiza podstawowa</b>		
NIV+IPI (rokowanie pośrednie)	■	■
NIV+IPI (rokowanie niekorzystne)	■	■
SUN	■	■
PAZ	■	■
TEMS	■	■

Interwencja		
<b>Analiza wrażliwości (wariant K1)</b>		
NIV+IPI (rokowanie pośrednie)	0 zł	0 zł
NIV+IPI (rokowanie niekorzystne)	0 zł	0 zł
SUN	0 zł	0 zł
PAZ	0 zł	0 zł
TEMS	0 zł	0 zł
<b>Analiza wrażliwości (wariant K2)</b>		
NIV+IPI (rokowanie pośrednie)	0 zł	0 zł
NIV+IPI (rokowanie niekorzystne)	0 zł	0 zł
SUN		
PAZ		
TEMS		

### 2.10.7. Koszt leczenia paliatywnego

Zgodnie z analizą ekonomiczną przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym* [37].

Na koszty leczenia paliatywnego składają się koszty opieki w hospicjum oraz koszty stosowanych leków przeciwbólowych. W przypadku hospicjum stacjonarnego koszt leków wliczony jest w koszt pobytu. Dodatkowe koszty leków przeciwbólowych oraz związane z ich stosowaniem wizyty w poradni medycyny paliatywnej (2 wizyty / miesiąc) naliczono w przypadku pacjentów pozostających w hospicjum domowym [37].

W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym [37].

Ostatecznie średni miesięczny koszt leczenia paliatywnego wyznaczono na 4 664,19 zł (Tabela 78).

Tabela 78.  
Koszt leczenia paliatywnego

Typ świadczenia	Koszt miesięczny				Rozkład pacjentów
	hospicjum	wizyty w poradni	leki	razem	
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	10 161,45 zł	–	–	10 161,45 zł	33%
Świadczenia w hospicjum domowym	1 615,98 zł	53,86 zł <sup>P</sup>	232,88 zł	1 956,58 zł	67%
<b>Średnia ważona</b>				<b>4 664,19 zł</b>	

a) przyjęto 2 wizyty w miesiącu

## 2.11. 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:

- wariant A: prognoza sprzedaży temsyrolimusu,
- wariant B: sposób wyznaczania liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.10,
- wariant C: odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym,
- wariant D: odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii,
- wariant E: odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim,
- wariant F: rozpowszechnienie NIV+IPI w populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią,
- wariant G: rozpowszechnienie NIV+IPI w populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem,
- wariant H: średni czas trwania terapii NIV+IPI, SUN i PAZ,
- wariant I: dawkowanie NIV w fazie monoterapii,
- wariant J: masa ciała pacjentów,
- wariant K: koszty kolejnych linii leczenia.

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 rozdz. 4. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. Wyniki analizy

#### 3.1. Populacja docelowa

[Redacted content]

Tabela 79.  
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2022

	2020	2021	2022
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsoyrolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsoyrolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsoyrolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■

Tabela 80.  
Liczba pacjentolat terapii w latach 2020–2022

	2020	2021	2022
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
Razem	■	■	■

a) na podstawie liczby pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w 2019 roku



Tabela 81.

Całkowita liczba pacjentów leczonych w latach 2020–2022, z uwzględnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w roku poprzednim

	2020	2021	2022
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■
Pazopanib	■	■	■
Sunitynib	■	■	■
Leczenie paliatywne	■	■	■
<b>Razem</b>	■	■	■

a) pacjenci kontynuujący leczenie rozpoczęte w 2019 roku

### 3.1. Scenariusz istniejący



**Tabela 82.**  
**Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący,** [redacted]

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niwolumab + Ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Temsoylimus	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pazopan b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sunitynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Podanie leków</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Monitorowanie</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Kolejne linie</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Leczenie paliatywne</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Tabela 83.**  
**Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący,** [redacted]

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niwolumab + Ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Temsoylimus	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pazopan b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sunitynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Podanie leków</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Monitorowanie</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Kolejne linie</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Leczenie paliatywne</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2. Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 84.  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, [REDACTED]

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nivolumab + Ipilimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Temcyrolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pazopan b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sunitynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Podanie leków</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Monitorowanie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Kolejne linie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie paliatywne</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 85.  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, [REDACTED]

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nivolumab + Ipilimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Temsirolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pazopanib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sunityn b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Podanie leków</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Monitorowanie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Kolejne linie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie paliatywne</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 86.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, [REDACTED]

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nivolumab + Ipilimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Temsirolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pazopanib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sunityn b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Podanie leków</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Monitorowanie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Kolejne linie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leczenie paliatywne</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 87.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego

	2020	2021	2022
<b>Koszty terapii</b>			
Nivolumab + Ipilimumab			
Temcyrolimus			
Pazopanib			
Sunityn b			
<b>Podanie leków</b>			
<b>Monitorowanie</b>			
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>			
<b>Kolejne linie</b>			
<b>Leczenie paliatywne</b>			
<b>Razem</b>			

### 3.4. Podsumowanie

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

Tabela 88.  
Podsumowanie wyników analizy – liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2020	2021	2022
<b>Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI</b>			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
<b>Liczebność populacji docelowej</b>			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			

**Tabela 89.**  
**Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego**

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2020	2021	2022
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]











## 4. Analiza wrażliwości

### 4.1. Scenariusze 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 (Tabela 90) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 90.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
Prognoza sprzedaży temsyrolimusu	A0	Regresja logarytmiczna			–
	A1	Regresja liniowa			Ze względu na krótki okres refundacji dodatkowo w analizie wrażliwości rozważono prognozę wzrostu sprzedaży miligramów TEMS z użyciem regresji liniowej
Sposób wyznaczania liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.10	B0	Liczba pacjentów wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych			
	B1	Liczba pacjentów wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych powiększona o 10% (por. rozdz. 2.5.3)			
Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym	C0				–
	C1	86,5%			Dane z badań epidemiologicznych
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii	D0	94,2%			–
	D1	74,4%			Dane alternatywne
Odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	E0	69,9%			–
	E1	80,4%			Wariant maksymalny
	E2	22,2%			Wariant minimalny
Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią	F0	Na podstawie rozpowszechnienia pazopanibu w pierwszych trzech latach refundacji			
	F1	Dolna granica przedziału ufności			
	F2	Górna granica przedziału ufności			
Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem	G0				–
	G1				Wariant minimalny
	G2				Wariant maksymalny
Średni czas trwania terapii NIV+IPI, SUN i PAZ		<b>NIV+IPI</b>	<b>SUN</b>	<b>PAZ</b>	
	H0				
	H1				Wariant alternatywny





Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2020	2021	2022
Wariant H1	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			
Wariant I1	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			
Wariant J1	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			
Wariant J2	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			
Wariant K1	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			
Wariant K2	Wydatki całkowite			
	Wydatki na NIV+IPI			

Tabela 92.  
 Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2020	2021	2022
Analiza podstawowa	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant A1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant B1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant C1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant D1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant E1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant E2	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant F1	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			
Wariant F2	Wydatki na NIV+IPI			
	Wydatki całkowite			



Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2020	2021	2022
Wariant E2	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant F2	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant G1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant G2	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant H1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant I1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant J1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant J2	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant K1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant K2	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████

Tabela 94.  
 Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2020	2021	2022
Analiza podstawowa	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na NIV+IPI	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia raka nerki. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji docelowej ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka nerki. Obecnie niwolumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B.10. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby niwolumabem w monoterapii będą w stanie prowadzić również terapię niwolumabem w terapii skojarzonej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem 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.

### 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki.

**Tabela 95.**

**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem 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 analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup

## 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 technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Aktualnie na rynku istnieją alternatywne sposoby postępowania u pacjentów z populacji docelowej analizy z pośrednim rokowaniem według skali MSKCC z uprzednio wykonaną nefrektomią – sunityn b oraz pazopanib, jak również u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym - temsyrolimus. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że nivolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która w porównaniu do aktualnie stosowanej terapii sunitynibem i temsyrolimusem zniemnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oraz poprawia jakość życia. Pozytywna decyzja o refundacji da zatem pacjentom dostęp do technologii o wyższej skuteczności. Obecnie w Polsce nie ma terapii refundowanej u pacjentów z rakiem nerki z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii. Refundacja NIV+IPI da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.
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.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja nivolumabu skojarzonego z ipilimumabem we wskazanej populacji docelowej pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z rakiem nerki z otrzymywanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

## 6. Podsumowanie i wnioski

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 skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

### Metodyka

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz na aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Dostępność i jakość danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania RCC i jego charakterystyki w populacji Polsce jest znacznie ograniczona. W konsekwencji oszacowania wielkości populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowane wielkości populacji docelowej jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia w tym celu.

Liczebność populacji docelowej określono jako sumę liczebności następujących subpopulacji:

- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii,
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skorzystano z danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu stosowanych aktualnie w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego leczenia raka nerki przy odpowiednich założeniach dotyczących dawkowania tych leków i średniego czasu trwania leczenia z ich zastosowaniem.



Liczba pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022, określono na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem lub pazopanibem, do której zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wyznaczony na podstawie danych epidemiologicznych. Dodatkowo do liczby pacjentów rozpoczynających terapię pazopanibem zastosowano odsetek pacjentów stosujących pazopanib w I linii. Na podstawie uzyskanej liczebności pierwszej subpopulacji oraz dostępnych danych o częstości wykonywania nefrektomii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wyznaczono liczbę pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022.

Liczebność pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem, kwalifikujących się do leczenia NIV+IPI w latach 2020–2022, przyjęto na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię temsyrolimusem w kolejnych miesiącach tego okresu. Do tej liczby zastosowano odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym [REDACTED].

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie terapii NIV+IPI w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią w latach 2020–2022 będzie takie samo jak rozpowszechnienie pazopanibu wśród pacjentów z pośrednim rokowaniem w pierwszych trzech latach jego refundacji w leczeniu RCC. W populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii założono, że w scenariuszu nowym 100% pacjentów będzie stosować NIV+IPI ze względu na aktualny brak dostępnych innych schematów terapeutycznych u tych pacjentów. Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem niekorzystnym określono [REDACTED].

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt leczenia paliatywnego,
- koszt kolejnych linii leczenia.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym schemat NIV+IPI nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, oraz nowy, w którym terapia NIV+IPI jest refundowana w ramach programu lekowego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, [REDACTED]



## Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka nerki w Polsce. W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skorzystano z danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia raka nerki przy odpowiednich założeniach dotyczących sposobu dawkowania i średniego czasu trwania leczenia z ich zastosowaniem. Z uwagi na zakres dostępnych danych NFZ liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem analizowanych leków wyznaczono na bazie liczby pacjento-miesiące terapii tymi lekami.
- Ze względu na sposób raportowania przez NFZ, w niektórych miesiącach 2012-2018 wartość liczby zrefundowanych miligramów poszczególnych opakowań leków jest ujemna. Może to być związane z korektą danych sprzedażowych dokonaną w tym okresie. W celu wykluczenia wartości ujemnych z dalszych obliczeń, w miesiącach, w których pierwotnie była wartość ujemna oraz w kilku przylegających do niego miesiącach przyjęto średnią miesięczną wartość liczby zrefundowanych miligramów dla danego opakowania w tym okresie.
- Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem oraz odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wyznaczono na podstawie szeregu założeń i zestawów danych charakteryzujących się ograniczoną jakością i aktualnością. Wyniki opracowanych oszacowań są obarczone znaczną niepewnością.
- Odsetek pacjentów bez uprzednio wykonanej nefrektomii oraz odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym [REDACTED]. Przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w latach 2020–2022 w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią będzie takie jak rozpowszechnienie pazopanibu w pierwszych trzech latach jego refundacji w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim. Rozpowszechnienie to określono na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibu i pazopanibu w tym okresie. Rzeczywiste rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem może odbiegać od przyjętego w analizie.
- Rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w latach 2020–2022 w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem [REDACTED].
- Ze względu na sposób modelowania analizy wpływu na budżet uwzględnienie w nim kosztów po progresji byłoby utrudnione, dlatego zostały one pominięte w niniejszej analizie. Jest to podejście

konserwatywne ze względu na dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby i w związku z tym dłuższe stosowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co przekłada się na odsunięcie w czasie kosztów ponoszonych po progresji choroby.

- Ze względu na brak polskich danych, średni czas trwania terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz sunitynibem określono na podstawie zagranicznych badań randomizowanych. W celu wyznaczenia średniego czasu trwania terapii pazopanibem przeskalowano odpowiednio przyjęty średni czas trwania terapii sunitynibem.

## 8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było 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 skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Dostępność i jakość danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania RCC i jego charakterystyki w populacji Polsce jest znacznie ograniczona. W konsekwencji oszacowania wielkości populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowanie wielkości populacji docelowej jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia w tym celu.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skorzystano z danych sprzedażowych NFZ dla sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu stosowanych aktualnie w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego leczenia raka nerki przy odpowiednich założeniach dotyczących dawkowania tych leków i średniego czasu trwania leczenia z ich zastosowaniem. Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w latach 2020–2022 określono jako sumę pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem lub pazopanibem. Do liczby pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wyznaczony na podstawie danych epidemiologicznych. Do liczby pacjentów rozpoczynających terapię pazopanibem zastosowano odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim oraz odsetek pacjentów stosujących pazopanib w I linii wyznaczony na podstawie danych NFZ. Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w latach 2020–2022 przyjęto na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię temsyrolimusem w odpowiednich miesiącach. Do tej liczby zastosowano odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym [REDACTED]. Kryteria aktualnego programu lekowego B.10 uniemożliwiają włączenie pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii. Liczebność pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii oszacowano zatem na

podstawie liczby pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią oraz dostępnych danych o częstości nefrektomii u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Dane sprzedażowe NFZ umożliwiają prognozę liczby pacjentów leczonych w poszczególnych miesiącach w okresie 2012–2022, jak również wyodrębnienie liczby pacjentów rozpoczynających terapię w danym miesiącu. Dane zawarte w opracowaniu AOTMiT nr OT.4320.14.2018 uwzględniają całkowitą liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu B.10 w danym roku – zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, jak również pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzedzającym roku kalendarzowym.

Przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią w latach 2020–2022 będzie takie, jak rozpowszechnienie pazopanibu w pierwszych trzech latach jego refundacji w populacji z rokowaniem pośrednim. Nieodnaleziono innych danych, które umożliwiłyby wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia NIV+IPI w tej subpopulacji. Rzeczywiste rozpowszechnienie NIV+IPI może odbiegać od przyjętego w analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z PAZ, nie jest możliwe wiarygodne określenie, który z leków jest korzystniejszy [1]. Dane kliniczne wskazują natomiast, że efektywność terapii z zastosowaniem NIV+IPI jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z efektywnością terapii SUN, co może wskazywać, że NIV+IPI będzie przejmował rynek sunitynibu w większym stopniu niż robił to pazopanib. Niwolumab jest podawany dożylnie, natomiast pazopanib – doustnie, w formie tabletek. W rezultacie na wybór wnioskowanej terapii może mieć też sposób podania leku. Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym wśród 196 lekarzy, 129 pielęgniarek i pielęgniarzy oraz 213 pacjentów [76], 80% pacjentów zdecydowanie woli przyjmować leki w formie doustnej. Podobny sposób leczenia dla swoich pacjentów wybrali lekarze (81% ankietowanych). Mając do wyboru dwa równoważne leki, lecz o różnej drodze podawania, 86% pacjentów wybrałoby lek doustny podania zamiast leku podawanego dożylnie [76]. Biorąc pod uwagę ogólne preferencje lekarzy i pacjentów, prawdopodobnym jest, iż rzeczywiste rozpowszechnienie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem będzie niższe niż rozpowszechnienie pazopanibu w pierwszych trzech latach refundacji. Z jednej strony zatem dane kliniczne wskazują na przewagę w zakresie skuteczności NIV+IPI nad SUN, co może sugerować niedoszacowanie rozpowszechnienia w analizie, z drugiej konieczność dożylnego podawania niwolumabu i ipilimumabu może być dla pacjentów obciążonych tak ciężkim rozpoznaniem jak zaawansowany rak nerki zbyt uciążliwe, co może obniżać potencjalne rozpowszechnienie NIV+IPI.

Podobne podejście dotyczące rozpowszechnienia interwencji ocenianej do uwzględnionego w niniejszej analizie zastosowano w analizie wpływu na budżet dla niwolumabu stosowanego w raku nerki z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego [12] oraz w analizie wpływu na budżet dla kabozantynibu stosowanego po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [69]. W analizach tych założono, że interwencja wnioskowana będzie przejmować rynek w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy z dynamiką, z jaką aksytynib przejmował rynek ewerolimusu po wejściu do refundacji. Podejście to zostało zaakceptowane przez AOTMiT.

W analizie przyjęto, że w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim bez uprzednio wykonanej nefrektomii w latach 2020–2022 w scenariuszu nowym 100% pacjentów będzie stosować NIV+IPI ze względu na aktualny brak dostępnych innych opcji terapeutycznych w tej populacji.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z wyższym miesięcznym kosztem terapii oraz dłuższym czasem trwania terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odnoszą pacjenci, przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji.

Aktualnie na rynku istnieją alternatywne sposoby postępowania u pacjentów z populacji docelowej analizy z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią – sunitynib oraz pazopanib, jak również u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym - temsyrolimus. Wyniki analizy klinicznej [77] wskazują jednak, że niwolumab skojarzony z ipilimumabem jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która w porównaniu do aktualnie stosowanej terapii sunitynibem i temsyrolimusem znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oraz poprawia jakość życia. Pozytywna decyzja o refundacji da zatem pacjentom dostęp do technologii o wyższej skuteczności.

Jednocześnie obecnie w Polsce nie ma terapii refundowanej u pacjentów z rakiem nerki z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii. Refundacja NIV+IPI da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody leczenia, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.



## 9. Bibliografia

1. ██████████ (2019) Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2019.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r) (7.3.2019).
3. Opdivo - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf).
4. Yervoy - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf).
5. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (22.3.2019).
6. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
7. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
8. Duchnowska R. (2010) Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 78(6):439–444.
9. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133–149.
10. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
11. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS ONE* 12(6):e0178420.
12. Analiza wpływu na budżet do zlecenia 186/2016. AOTMiT 2016 Dostęp: [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](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).
13. Analiza wpływu na budżet do zlecenia 64/2017. AOTMiT 2017 Dostęp: [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](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).
14. Analiza do zlecenia AOTMiT nr 44/2018. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5433-44-2018-zlc> (11.3.2019).
15. Golusiński W, Sówka M, Uczułka R, Golusińska E, Kardach H, Wegner A, Pazdrowski J. (2013) Rola zespołu interdyscyplinarnego w diagnostyce i leczeniu chorych z nowotworami krtani i gardła dolnego. *Otolaryngologia Polska* 67(4):198–203.
16. Lewandowski L, Osmola K, Nowaczyk M. (2007) Nowotwory złośliwe jamy ustnej i szyi w materiale Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej w Poznaniu w okresie 2002–2004. *Otolaryngologia Polska* 61(3):286–289.
17. Więckiewicz W. (2005) Epidemiologiczna analiza zachorowalności na nowotwory twarzy i szyi w regionie Dolnego Śląska. *Dental Forum* 32(2):23–26.
18. Klimala K. (1994) Ocena częstości występowania nowotworów złośliwych w zakresie ORL w latach 1977-1991. *Otolaryngologia Polska* 48(16):328–333.
19. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
20. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. (2012) Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J* 130(5):307–313.

21. Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J. (2014) An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer* 14:504.
22. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, Kofla G, Possinger K, Lüftner D. (2008) First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 28(6B):3961–3964.
23. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>.
24. Galsky MD, Pal SK, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, Derleth C, Schiff C, Sonpavde G. (2018) Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer* 4(2):227–238.
25. Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. (2018) A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 9(8):1337–1348.
26. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Fléchon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitrine F, Culine S. (2017) Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol. Oncol.* 35(1):34.e9-34.e16.
27. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, Cowey CL, Hellerstedt B, Hutson TE, Zhan F, Vogelzang NJ. (2012) Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer* 10(1):1–5.
28. Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html>.
29. Projekt programu lekowego leczenia raka nerki nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3).
31. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
32. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
33. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (21.3.2019).
34. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (21.3.2019).
35. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. AOTMiT 2018 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/160/RPT/160\\_OT.4320.14.2018\\_zmiany\\_PL\\_rak\\_nerki\\_14.08.2018\\_RPT.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/160/RPT/160_OT.4320.14.2018_zmiany_PL_rak_nerki_14.08.2018_RPT.pdf).
36. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (6.3.2019).
37. ██████████ (2019) Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2019.
38. Zarządzenie Nr 41/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-412009dgl,3854.html> (21.3.2019).
39. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2013/12/obwieszczenie\\_zal2pdf\\_24042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2013/12/obwieszczenie_zal2pdf_24042012.pdf).
40. Rzepecka-Woźniak E, Trzepla A, Okoń K. (2014) Renal tumors in unselected forensic post-mortem material. *Pol J Pathol* 65(3):218–222.
41. Wypychowska I, Bąkiewicz A, Sporny S. (2008) Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w przypadku raka nerki. *Urologia Polska*.
42. Kozłowska J, Okoń K. (2008) Renal Tumors in Postmortem Material. *Pol J Pathol* 59(1):21–25.
43. Grabowski M, Huzarski T, Lubinski J, Sikorski A. (2002) Survival in patients with rare subtypes of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 89(6):599–600.

44. Bechcińska B, Brossmann E. (1981) [Kidney tumors in biopsy material 1958-1979]. *Wiad. Lek.* 34(17):1435–1440.
45. Tujakowski J, Roszkowski K, Ramlau R, Żurawski B. Efektywność i toksyczność leczenia skojarzonego interleukiną-2, interferonem- $\alpha$  i 5-fluorouracilem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki. *Współczesna Onkol* 1(10):231–235.
46. Wolski Z, Zarzycka M, Windorbska W. (2000) Przeżycia całkowite i wznowa nowotworu u chorych z rakiem nerkowokomórkowym leczonych nefrektomią i napromienianiem.
47. Szmít S, Zaborowska M, Waško-Grabowska A, Żołnierek J, Nurzyński P, Filipiak KJ, Opolski G, Szczylik C. (2012) Cardiovascular comorbidities for prediction of progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Kidney Blood Press. Res.* 35(6):468–476.
48. Brandys A, Pawlicki M. (1994) Ocena skuteczności paliatywnego leczenia raka nerki. *Urologia Polska* (47):1–2.
49. Zarzycka M, Markiewicz R, Kulińska G, Windorbska W. (1998) Analiza wyników leczenia raka nerki z uwzględnieniem wpływu pooperacyjnej radioterapii. *Nowotwory* (48):631–641.
50. Brykalska A, Judycki J. (1967) [Contribution to the treatment of renal neoplasms]. *Pol Przegl Chir* 39(4):20:377-382.
51. Leńko J, Stankiewicz A. (1966) Analiza chorych leczonych z powodu raka nerki. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 38(10):1171–4.
52. Prokopowicz G, Życzkowski M, Nowakowski K, Bogacki R, Bryniarski P, Paradysz A. (2016) Basic Parameters of Blood Count as Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. Research article, Dostęp: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/8687575/> (15.2.2019).
53. Tupikowski K, Partyka A, Kolodziej A, Dembowski J, Debinski P, Halon A, Zdrojowy R, Frydecka I, Karabon L. (2015) CTLA-4 and CD28 genes' polymorphisms and renal cell carcinoma susceptibility in the Polish population—a prospective study. *Tissue Antigens* 86(5):353–361.
54. [REDACTED]
55. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia VOTRIENT I LINIA do zlecenia AOTMiT nr 072/2012. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/072/AW/072\\_AW\\_DS\\_433\\_10\\_VOTRIENT\\_AE\\_BIA\\_RCC\\_I\\_LINIA\\_2012.10.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_I_LINIA_2012.10.18.pdf).
56. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia VOTRIENT II LINIA do zlecenia AOTMiT nr 072/2012. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/072/AW/072\\_AW\\_DS\\_433\\_10\\_VOTRIENT\\_AE\\_BIA\\_RCC\\_II\\_LINIA\\_2012.10.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf).
57. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(2):115–124.
58. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, i in. (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27(22):3584–3590.
59. Kubackova K, Melichar B, Borticek Z, Pavlik T, Poprach A, Svoboda M, Lakomy R, Vyzula R, Kiss I, Dusek L, Prausova J, Buchler T, Czech Renal Cancer Cooperative Group. (2015) Comparison of Two Prognostic Models in Patients with Metastatic Renal Cancer Treated with Sunitinib: a Retrospective, Registry-Based Study. *Target Oncol* 10(4):557–563.
60. Tupikowski K, Dembowski J, Kolodziej A, Niezgoda T, Debinski P, Malkiewicz B, Szydelko T, Wojciechowski A, Polok M, Zdrojowy R. (2015) Interferon alpha and metronomic cyclophosphamide for metastatic kidney cancer: a phase 2 study. *J. Interferon Cytokine Res.* 35(5):367–372.
61. Bodnar L, Stec R, Cierniak S, Synowiec A, Wcislo G, Jesiotr M, Koktysz R, Kozłowski W, Szczylik C. (2015) Clinical usefulness of PI3K/Akt/mTOR genotyping in companion with other clinical variables in metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus in the second and subsequent lines. *Ann. Oncol.* 26(7):1385–1389.
62. Jacko K, Chrom P, Rzepecki P, Stec R. (2018) Skuteczność leczenia ewerolimusem i aksytynibem u chorych na rozsialego raka nerkowokomórkowego w drugiej linii leczenia. *Lekarz Wojskowy* 96(3):.
63. Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, Kuzniewski M, Herman RM, Zygulska AL, Kusnierz-Cabala B. (2017) Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol* 34(4):.
64. Paradysz A, Krauze-Balwińska Z, Fryczkowski M. (2002) Rak nerki w makroregionie śląskim. *Wiadomości Lekarskie* 55(2):840–844.
65. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee J-L, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczy L, Keam B, Maroto P, i in. (2015) Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 373(19):1814–1823.

66. Eisen T, Loembé A-B, Shparyk Y, MacLeod N, Jones RJ, Mazurkiewicz M, Temple G, Dressler H, Bondarenko I. (2015) A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results. *Br. J. Cancer* 113(8):1140–1147.
67. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, Bjarnason GA, Lee J-L, Sim H-W, Sliwczynski A, Ptak-Chmielewska A, Teter Z, Beuselinck B, Wood LA, Yuasa T, i in. (2016) First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. J. Cancer* 65:102–108.
68. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, Chevreau C, Venner P, Champagne P, Croteau D, Dupont E, Hariton C, Bukowski RM. (2007) Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J. Urol.* 178(5):1901–1905.
69. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 051/2017. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/051/AWA/049\\_050\\_051\\_AWA\\_OT\\_4351\\_11\\_2017\\_Cabometyx\\_\[kabozantynib\]\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/051/AWA/049_050_051_AWA_OT_4351_11_2017_Cabometyx_[kabozantynib]_BIP.pdf).
70. Zyś R, Wójcik-Klikiewicz B. (2013) Rak nerkowokomórkowy — wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. *Journal of Oncology* 63(3):241–249.
71. Torisel - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf).
72. Sutent - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf).
73. Votrient - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf).
74. Stec R, Tomczak P, Bodnar L, Langiewicz P, Żołnierek J, Poborski W, Czarnecka A, Szczylik C. (2014) Okrągły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozlanego raka nerkowokomórkowego. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(5):443–453.
75. Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl,6868.html> (15.3.2019).
76. Doustnie czy dożylnie? - Pokonać raka - Przychodnia Internetowa. Dostęp: [https://przychodnia.pl/pokonac\\_raka/Doustnie\\_czy\\_dozylnie/](https://przychodnia.pl/pokonac_raka/Doustnie_czy_dozylnie/) (22.3.2019).
77. ██████████ Analiza kliniczna. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2019.
78. Mońdział R, Nowosad K. (1996) Rola badania USG w diagnostyce guzów nerek, w oparciu o dane Pracowni USG Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Płocku.
79. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie.
80. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku- chorobowość 5-letnia. *NOWOTWORY 2011* 61(4):332–335.
81. Globocan 2018 - Poland - Population fact sheets. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>.
82. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/> (22.3.2019).
83. Damhuis RA, Kirkels WJ. (1998) Improvement in survival of patients with cancer of the kidney in Europe. EURO CARE Working Group. *Eur. J. Cancer* 34(14 Spec No):2232–2235.
84. EURO CARE - Survival of cancer patients in Europe. Dostęp: <http://www.eurocare.it/Home/tabid/36/Default.aspx> (22.3.2019).
85. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, i in. (2014) Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(1):23–34.
86. Pawlega J, Staniek D, Skołyszewski J. (1990) [Five year survival rate in patients with malignant neoplasms treated for the first time in the Oncology Center, M. Skłodowska-Curie Institute, Cracow Branch in the years 1979-1981]. *Nowotwory* 40(4):245–253.
87. Pawlega J, Urbańska A, Moskal K. (1990) [Comparison of 5-year survival rates of patients with the most common malignant neoplasms living in urban and rural areas in the years 1982-1983]. *Nowotwory* 40(2):73–87.
88. Nowotwory złośliwe nerki (C64) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-nerki-c67/> (19.3.2019).

89. ECIS - European Cancer Information System - Estimates of survival - Poland, Kidney cancer. Dostęp: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-2\\$1-PL\\$2-All\\$4-1,2\\$3-42\\$6-0,14\\$5-2000,2007\\$7-1\\$CRelativeSurvivalAgeGroup\\$X0\\_14-\\$X0\\_15-RSC\\$CRelativeSurvivalFollow\\$X1\\_14-\\$X1\\_-1-\\$X1\\_15-RSC](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-2$1-PL$2-All$4-1,2$3-42$6-0,14$5-2000,2007$7-1$CRelativeSurvivalAgeGroup$X0_14-$X0_15-RSC$CRelativeSurvivalFollow$X1_14-$X1_-1-$X1_15-RSC).
90. Dębiński P, Dembowski J, Kowal P, Szydełko T, Kołodziej A, Małkiewicz B, Tupikowski K, Zdrojowy R. (2013) The clinical significance of lymphangiogenesis in renal cell carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 19:606–611.
91. Borówka A, Szcześniak C. (2004) Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część I. Epidemiologia, rozpoznanie, leczenie chirurgiczne. *Współczesna Onkologia* 8(4):181–188.
92. Mieczkowski M, Kohmann-Golc A. (2013) Rak nerki – zasady postępowania z chorym. *Nefrol. Dial. Pol.* (17):118–120.
93. Sosnowski R. (2011) Wytyczne postępowania dla lekarzy POZ i lekarzy medycyny pracy w zakresie raka nerki, pęcherza moczowego i prostaty 2011. Ministerstwo Zdrowia.
94. Urban M, Borowiec D, Bar K. (2007) Rak nerkowokomórkowy. *Lekarz* (11):.
95. Dembowski J, Kołodziej A. (2000) Epidemiology of renal neoplasms.
96. Wojcieszak PZ, Poletajew S, Rutkowski D, Radziszewski P. (2014) The incidence of renal cancer in Polish National Cancer Registry: is there any epidemiological data we can rely on? *Cent European J Urol* 67(3):253–256.
97. Vrdoljak E, Torday L, Szczylik C, Kharkevich G, Bavbek S, Sella A. (2016) Pharmacoeconomic and clinical implications of sequential therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in Central and Eastern Europe. *Expert Opin Pharmacother* 17(1):93–104.
98. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. (2010) Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann. Oncol.* 21(5):1027–1031.
99. Heck JE, Charbotel B, Moore LE, Karami S, Zaridze DG, Matveev V, Janout V, Kollárová H, Foretova L, Bencko V, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Mates D, Ferro G, Chow W-H, i in. (2010) Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 67(1):47–53.
100. Musiał J, Sporny S. (2002) Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w rakach nerki. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 74(5):446–453.
101. Młot B, Szczylik C, Rzepecki P. (2012) Seeking new prognostic and predictive factors in patients with metastatic renal cell carcinoma - apoptosis-regulating factors. *Contemp Oncol (Pozn)* 16(1):90–93.
102. Borzym-Kluczyk M, Radziejewska I, Darewicz B. (2012) Glycosylation of proteins in healthy and pathological human renal tissues. *Folia Histochem. Cytobiol.* 50(4):599–604.
103. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: [http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/38091/MPZ\\_onkologia\\_Polska.pdf](http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/38091/MPZ_onkologia_Polska.pdf) (23.3.2016).
104. Brzozowski K, Żukowski P, Jaroń B, Twarkowski P. Embolizacja naczyń nerkowych jako część strategii kompleksowego leczenia chorych z rakiem nerki. *Współczesna Onkol* 1(9):89–91.
105. Brzóska S. (2008) Występowanie oraz wyniki leczenia guzów nerek na terenie północnej Wielkopolski. Streszczenie rozprawy doktorskiej. *Przegląd Urologiczny* 2(48):.



## 10. Spis elementów

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	12
Tabela 2.	Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.10 <i>Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)</i> .....	14
Tabela 3.	Oszacowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób w wieku 15 lat lub powyżej – prognoza na lata 2017–2018.....	15
Tabela 4.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – pooperacyjne leczenie uzupełniające czerniaka w stadium III.....	16
Tabela 5.	Oszacowana liczba zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób w wieku 10 lat lub powyżej – prognoza na lata 2017–2018.....	16
Tabela 6.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab i ipilimumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy).....	16
Tabela 7.	Oszacowana liczba zachorowań na raka płuca – prognoza na lata 2017–2018.....	17
Tabela 8.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – niedrobnokomórkowy rak płuca.....	17
Tabela 9.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab i ipilimumab – rak nerkowokomórkowy w I linii z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.....	18
Tabela 10.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak nerkowokomórkowy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.....	18
Tabela 11.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – chłoniak Hodgkina.....	19
Tabela 12.	Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018.....	19
Tabela 13.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi.....	20
Tabela 14.	Oszacowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego – prognoza na lata 2017–2018.....	21
Tabela 15.	Pacjenci, u których wcześniej zastosowano terapię opartą na pochodnych platyny – zestawienie parametrów.....	21
Tabela 16.	Liczba pacjentów, u których można zastosować niwolumab – rak urotelialny.....	21
Tabela 17.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których niwolumab ma zastosowanie.....	21
Tabela 18.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których ipilimumab ma zastosowanie.....	22
Tabela 19.	Liczebność populacji, w której niwolumab jest obecnie stosowany.....	23
Tabela 20.	Liczebność populacji, w której ipilimumab jest obecnie stosowany.....	23
Tabela 21.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	24
Tabela 22.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku.....	25
Tabela 23.	Grupy limitowe dla preparatów stosowanych w PL B.10.....	28
Tabela 24.	Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych w latach 2016-2018.....	34
Tabela 25.	Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych w latach 2016-2018.....	34
Tabela 26.	Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych w latach 2016-2018.....	34
Tabela 27.	Rozkład zużycia sunitynibu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie.....	35
Tabela 28.	Rozkład zużycia pazopanibu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie.....	35
Tabela 29.	Rozkład zużycia temsyrolimusu w programach lekowych – wartości przyjęte w analizie.....	35
Tabela 30.	Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu zgodnie z programem lekowym.....	37
Tabela 31.	Średnia długość terapii sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem.....	38
Tabela 32.	Średni czas trwania leczenia NIV+IPI przyjęty w analizie.....	38
Tabela 33.	Porównanie liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.10 otrzymanej w wyniku zastosowanego modelowania na podstawie danych NFZ oraz zaczerpniętych z	

	opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018 oraz Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku .....	41
Tabela 34.	Porównanie liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.10 otrzymanej w wyniku zastosowanego modelowania na podstawie danych NFZ powiększonej o 10% oraz zaczerpniętych z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018 oraz Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018 roku .....	41
Tabela 35.	Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – odnalezione dane .....	42
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – wartości przyjęte w analizie .....	43
Tabela 37.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I i II linii wyznaczone na podstawie analiz wpływu na budżet dla pazopanibu .....	44
Tabela 38.	Całkowita liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych w 2017 roku interferonem alfa, pazopanibem i sorafenibem .....	44
Tabela 39.	Liczba pacjentów z rakiem nerki leczonych interferonem alfa, którzy w 2017 otrzymają kolejną linię leczenia .....	44
Tabela 40.	Liczba pacjentów leczonych sorafenibem i pazopanibem w II linii w 2017 roku po interferonie alfa .....	45
Tabela 41.	Odsetek pacjentów leczonych pazopanibem w I i II linii na podstawie danych z opracowania AOTMiT nr OT.4320.14.2018. ....	45
Tabela 42.	Odsetek pacjentów leczonych pazopanibem w I i II linii leczenia – dane przyjęte w analizie .....	46
Tabela 43.	Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015 .....	47
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim wg skali IMDC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wg skali MSKCC .....	47
Tabela 45.	Rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim .....	48
Tabela 46.	Odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim – wartości przyjęte w analizie .....	48
Tabela 47.	Rozkład pacjentów ze względu na uprzednio wykonaną nefrektomię .....	49
Tabela 48.	Roczna liczba noworozpoznanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem .....	51
Tabela 49.	Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozpowszechnienia NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią przyjęte w analizie .....	53
Tabela 50.	Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią – analiza wrażliwości .....	53
Tabela 51.	Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym .....	53
Tabela 52.	Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym .....	54
Tabela 53.	Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie NIV+IPI w scenariuszu nowym .....	55
Tabela 54.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie NIV+IPI .....	56
Tabela 55.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem i pazopanibem w scenariuszu istniejącym .....	57
Tabela 56.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sunitynibem i pazopanibem w scenariuszu nowym .....	58
Tabela 57.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie paliatywne w scenariuszu istniejącym .....	59
Tabela 58.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie paliatywne w scenariuszu nowym .....	59
Tabela 59.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie temsyrolimusem w scenariuszu istniejącym .....	59
Tabela 60.	Odsetek pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie temsyrolimusem – scenariusz nowy .....	59
Tabela 61.	Liczba pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie temsyrolimusem – scenariusz nowy .....	60
Tabela 62.	Dawkowanie sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu zgodne z programem lekowym .....	60
Tabela 63.	Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w monoterapii .....	61
Tabela 64.	Średnia masa ciała pacjentów z rakiem nerki .....	61
Tabela 65.	Średni czas trwania terapii sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem z publikacji Zyśk 2013 .....	62

Tabela 66.	Średnia długość terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, sunitynibem, pazopanibem i temsylolimusem.....	62
Tabela 67.	Średni czas leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii.....	62
Tabela 68.	Koszt preparatu Opdivo® i Yervoy®.....	63
Tabela 69.	Cena niwolumabu i ipilimumabu.....	64
Tabela 70.	Ceny SUN, PAZ i TEMS.....	64
Tabela 71.	Koszt terapii SUN, PAZ i TEMS.....	65
Tabela 72.	Koszty podania leków.....	66
Tabela 73.	Koszty monitorowania terapii.....	66
Tabela 74.	Koszty monitorowania terapii.....	66
Tabela 75.	Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie.....	67
Tabela 76.	Udziały poszczególnych leków w kolejnych liniach leczenia – dane przyjęte w analizie.....	68
Tabela 77.	Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji.....	68
Tabela 78.	Koszt leczenia paliatywnego.....	69
Tabela 79.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2022.....	71
Tabela 80.	Liczba pacjentolat terapii w latach 2020–2022.....	72
Tabela 81.	Całkowita liczba pacjentów leczonych w latach 2020–2022, z uwzględnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w roku poprzednim.....	73
Tabela 82.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, [REDACTED].....	74
Tabela 83.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, [REDACTED].....	74
Tabela 84.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, [REDACTED].....	75
Tabela 85.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, [REDACTED].....	76
Tabela 86.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, [REDACTED].....	76
Tabela 87.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [REDACTED].....	77
Tabela 88.	Podsumowanie wyników analizy – liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie.....	77
Tabela 89.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego.....	78
Tabela 90.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	79
Tabela 91.	Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, [REDACTED].....	80
Tabela 92.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, [REDACTED].....	81
Tabela 93.	Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy [REDACTED].....	82
Tabela 94.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, [REDACTED].....	83
Tabela 95.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem ze środków publicznych.....	86
Tabela 96.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	106
Tabela 97.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed.....	108
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska.....	108
Tabela 99.	Liczba chorych na RCC raportowana w badaniu Zyśk 2013.....	109
Tabela 100.	Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań.....	109
Tabela 101.	Chorobowości RCC z badania Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN.....	110
Tabela 102.	Liczba pacjentów z rakiem nerki w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań.....	110
Tabela 103.	Zapadalność wśród kobiet w wieku od 15. roku życia na raka nerki w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN.....	111
Tabela 104.	Zapadalność wśród mężczyzn w wieku od 15. roku życia na raka nerki w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN.....	112
Tabela 105.	Śmiertelność wśród kobiet z rakiem nerki w wieku od 15. roku życia w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN.....	112
Tabela 106.	Śmiertelność wśród mężczyzn z rakiem nerki w wieku od 15. roku życia w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN.....	113



Tabela 107. Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach .....	114
Tabela 108. Przeżycie 5- i 10-letnie pacjentów z rakiem nerki z badania Dębiński 2013.....	115
Tabela 109. Odsetek chorych na nerkowokomórkowego raka nerki raportowany w odnalezionych badaniach.....	116
Tabela 110. Odsetek chorych na jasnokomórkowego raka wśród pacjentów z nowotworem złośliwym nerki w Polsce raportowany w odnalezionych badaniach .....	116
Tabela 111. Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki .....	118
Tabela 112. Rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim .....	118

## 10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Raportowane dane sprzedażowe sunitynibu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją.....	36
Wykres 2. Raportowane dane sprzedażowe pazopanibu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją.....	36
Wykres 3. Raportowane dane sprzedażowe temsyrolimusu oraz dopasowana do nich krzywa wraz z ekstrapolacją.....	37
Wykres 4. Liczba pacjentów leczonych pazopanibem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach .....	39
Wykres 5. Liczba pacjentów leczonych temsyrolimusem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach .....	39
Wykres 6. Liczba pacjentów leczonych sunitynibem z rozróżnieniem na nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach .....	40
Wykres 7. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w poszczególnych miesiącach horyzontu analizy.....	51
Wykres 8. Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią przyjęte w analizie .....	52
Wykres 9. Rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji pacjentów z rokowaniem niekorzystnym przyjęte w analizie .....	55
Wykres 10. Odsetek pacjentów z populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią stosujących sunitynib i pazopanib – scenariusz istniejący.....	57
Wykres 11. Odsetek pacjentów z populacji docelowej z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią stosujących sunitynib i pazopanib – scenariusz nowy .....	58

## 11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 96.

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

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<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>	Ceny, poziom i sposób finansowania są aktualne na dzień złożenia wniosku (Rozdz. 2.10)
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5, 1.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
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. 2.6, 3.1
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. 3
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
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
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
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. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4, Rozdz. 3
<b>§ 6.3</b>	
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.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
<b>§ 6.5</b>	
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
<b>§ 6.6</b>	
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. 1.4
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

## Aneks A.

### A.1. Populacja docelowa

#### A.1.1. Źródła danych

Ocena skali chorobowości i zapadalności na raka nerki w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [33] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [34]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 97, Tabela 98). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

**Tabela 97.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "renal cell adenoarcinomas" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	183 172
#2	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	3 530 411
#3	Poland OR Polish	332 863
#4	#1 AND #2 AND #3	429
<b>Data przeszukania: 24 stycznia 2019</b>		

**Tabela 98.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska**

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	RAK NERKOWOKOMÓRKOWY	395
#2	NOWOTWORY NEREK - EPIDEMIOLOGIA OR NOWOTWORY NEREK - FARMAKOTERAPIA OR NOWOTWORY NEREK - KLASYFIKACJA OR NOWOTWORY NEREK - LECZENIE OR NOWOTWORY NEREK - ŚMIERTELNOŚĆ	289
<b>Data przeszukania: 24 stycznia 2019</b>		

## A.1.2. Analiza danych

### A.1.2.1 Chorobowość

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedno badanie – Zyśk 2013 [70], które raportowało dane sprawozdawcze NFZ dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem rak nerki (C-64) według unikalnych numerów PESEL, którzy skorzystali ze świadczeń finansowanych przez NFZ w 2011 roku. Dane wskazują na wielkość populacji na poziomie około 33 600 chorych (Tabela 99).

**Tabela 99.**  
Liczba chorych na RCC raportowana w badaniu Zyśk 2013

Rok	Liczba chorych
2011	33 600

Dodatkowo odnaleziono dwie publikacje (Mondziel 1996 [78] i Paradysz 2002 [64]). W pierwszej raportowano wyniki badań ultrasonograficznych jamy brzusznej i nerek w Pracowni USG Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Płocku w latach 1988-1993, w drugiej natomiast przedstawiono wyniki ankiety rozesyłanej do 20 oddziałów urologicznych znajdujących się na terenie województwa śląskiego i opolskiego na temat liczby osób hospitalizowanych z powodu raka nerki. Wartości chorobowości raka nerki otrzymane na podstawie wyników powyższych badań przedstawiono poniżej (Tabela 100).

**Tabela 100.**  
Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań

Badanie	Okres badań	Region	Metodyka badania	Chorobowość RCC [%]
Mondziel 1996 [78]	1988-1993	Płock	24 500 badań USG jamy brzusznej i nerek	0,06%
Paradysz 2002 [64]	2000	woj. śląskie i opolskie	Ankieta rozesyłana do 20 oddziałów urologicznych	0,012%

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Wojciechowska 2014 [79], w którym raportowano 5-letnią i 10-letnią chorobowość RCC na poziomie 15 486 i 24 404 osób odpowiednio oraz badanie Didkowska 2011 [80], zgodnie z którym chorobowość 5-letnia wynosi 12 688 osób. W rejestrze GLOBOCAN [81] odnaleziono informację o wartości 5-letniej chorobowości RCC równej 16 671 osób. Chorobowość 5- lub 10-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentów z rakiem nerki, zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 5 i 10 lat (odpowiednio). Dane otrzymane z powyższych źródeł zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 101).

**Tabela 101.**  
**Chorobowości RCC z badania Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN**

Źródło danych	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
GLOBOCAN [81]	16 671	–
Wojciechowska 2014 [79]	15 486	24 404
Didkowska 2011 [80]	12 688	–

Na podstawie wyznaczonych współczynników chorobowości RCC z badań Mondziel 1996 i Paradysz 2002 oraz przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczby ludności w Polsce w 2017 roku [82], wyznaczono liczbę chorych na raka nerki w Polsce. Uzyskane wartości zestawiono z innymi odnalezionymi danymi dotyczącymi liczby pacjentów z rakiem nerki (Tabela 102).

**Tabela 102.**  
**Liczba pacjentów z rakiem nerki w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań**

Badanie	Liczba chorych	Uwagi
Mondziel 1996 [78]	23 531	na podstawie wyników wykonanych badań USG, Płock
Paradysz 2002 [64]	4 461	chorobowość szpitalna, na podstawie ankiety rozesłanej do oddziałów urologicznych, woj. śląskie i opolskie
Zyśk 2013 [70]	33 600	dane sprawozdawcze NFZ według unikalnych numerów PESEL
Wojciechowska 2014 [79]	24 404	chorobowość 10-letnia
Didkowska 2011 [80]	12 688	chorobowość 5-letnia
GLOBOCAN [81]	16 671	chorobowość 5-letnia

Liczba chorych na raka nerki w Polsce szacowana jest od 4 461 do 33 600 osób. Obserwuje się zatem dużą rozbieżność pomiędzy poszczególnymi źródłami danych. Liczebności chorych na raka nerki określone na podstawie chorobowości 5-, 10- i 15-letnich raportowanych w badaniach Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestrze GLOBOCAN porównano z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi nowych zachorowań oraz zgonów. Uproszczone kalkulacje polegające na wyznaczeniu całkowitej liczby pacjentów zdiagnozowanych w danym przedziale czasowym oraz całkowitej liczby zgonów z powodu raka nerki w tym samym przedziale wskazują, że powyższe wartości są przeszacowane. Jedną z przyczyn tego przeszacowania może być uwzględnienie w raportowanych wartościach pacjentów, którzy zachorowali w podanym przedziale czasowym, ale zostali wyleczeni. Nie stanowią oni już populacji pacjentów z rakiem nerki i zawyżają dane o chorobowości. Z tych powodów badania Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestr GLOBOCAN nie zostały uznane za wiarygodne źródło danych o chorobowości raka nerki. Największa chorobowość wynika z badania Zyśk 2013. Dane te wydają się być znacznie przeszacowane, gdyż stanowią ponad dwukrotność chorobowości 5-letnich raportowanych w badaniach Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestrze GLOBOCAN.

Liczba chorych na podstawie badania Paradysz 2002 wydaje się być stosunkowo niska w porównaniu z wynikami innych publikacji. Wynika to z uwzględnienia w badaniu jedynie pacjentów hospitalizowanych. Badanie Mondziel 1996 opiera się na wynikach wykonanych badań ultrasonograficznych, bez względu na powód wykonania badania. Można przypuszczać, iż badanie wykonywano w ramach diagnostyki, tj. u osób, u których podejrzewano chorobę jamy brzusznej. Populacja z tego badania nie stanowi zatem reprezentatywnej próbki populacji Polski. Ponadto ze względu na okres badań Paradysz 2002 i Mondziel 1996, dane w nich zawarte mogły ulec dezaktualizacji. Z tych powodów powyższe badania nie zostały uznane za wiarygodne źródła danych o chorobowości raka nerki.

Nie odnaleziono zatem wiarygodnych danych epidemiologicznych, które mogłyby być uwzględnione w niniejszej analizie.

### A.1.2.2 Zapadalność

Głównym źródłem zapadalności na raka nerki w odnalezionych w przeszukaniu badaniach był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [5]. Innymi źródłami były regionalne rejestry nowotworów. Ze względu na możliwe różnice w zbieraniu danych przez poszczególne rejestry regionalne oraz fakt, iż obecnie główną bazą danych gromadzącą dane na temat nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zdecydowano się na przedstawienie tylko danych dostępnych bezpośrednio na stronie internetowej KRN (Tabela 103, Tabela 104).

**Tabela 103.**  
**Zapadalność wśród kobiet w wieku od 15. roku życia na raka nerki w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN**

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	1 378	8,56	6,38	0,55
2000	1 439	8,85	6,68	0,56
2001	1 429	8,72	6,46	0,55
2002	1 425	8,72	6,35	0,54
2003	1 505	9,16	6,61	0,57
2004	1 474	8,91	6,26	0,53
2005	1 452	8,73	6,33	0,54
2006	1 462	8,74	6,07	0,52
2007	1 553	9,25	6,41	0,55
2008	1 667	9,89	6,88	0,60
2009	1 836	10,86	7,43	0,64
2010	1 891	11,11	7,52	0,65
2011	1 792	10,52	7,04	0,60
2012	1 891	11,09	7,32	0,63
2013	1 993	11,69	7,57	0,66

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
2014	1901	11,15	6,98	0,61
2015	1900	11,15	7,03	0,62
2016	1972	11,58	7,31	0,64

Tabela 104.

Zapadalność wśród mężczyzn w wieku od 15. roku życia na raka nerki w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	2 081	14,03	13,12	1,13
2000	2 141	14,30	13,35	1,16
2001	2 097	13,89	12,80	1,11
2002	2 169	14,48	13,16	1,13
2003	2 248	14,92	13,35	1,16
2004	2 126	14,02	12,42	1,05
2005	2 237	14,68	12,84	1,11
2006	2 264	14,79	12,86	1,10
2007	2 291	14,91	12,66	1,07
2008	2 444	15,87	13,42	1,16
2009	2 717	17,60	14,62	1,28
2010	2 718	17,38	14,27	1,25
2011	2 679	17,11	13,77	1,19
2012	2 892	18,45	14,66	1,29
2013	3 085	19,69	15,22	1,32
2014	2961	18,90	14,54	1,28
2015	3129	19,99	14,99	1,31
2016	3108	19,88	14,67	1,28

### A.1.2.3 Śmiertelność

Podobnie jak w przypadku zachorowalności na raka nerki, w odnalezionych badaniach, dane o śmiertelności pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów [5] (Tabela 105, Tabela 106).

Tabela 105.

Śmiertelność wśród kobiet z rakiem nerki w wieku od 15. roku życia w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	753	4,68	3,23	0,27
2000	836	5,14	3,46	0,30



Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
2001	882	5,38	3,62	0,31
2002	879	5,38	3,47	0,28
2003	916	5,57	3,53	0,30
2004	892	5,39	3,34	0,27
2005	899	5,40	3,18	0,25
2006	882	5,28	3,18	0,26
2007	931	5,54	3,21	0,26
2008	988	5,86	3,28	0,26
2009	980	5,80	3,31	0,27
2010	951	5,59	3,04	0,24
2011	996	5,85	3,22	0,27
2012	1 005	5,89	3,09	0,25
2013	972	5,70	3,00	0,25
2014	931	5,46	2,75	0,22
2015	970	5,69	2,82	0,24
2016	954	5,60	2,61	0,21

**Tabela 106.**  
Śmiertelność wśród mężczyzn z rakiem nerki w wieku od 15. roku życia w latach 1999-2016 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	1 333	8,99	8,36	0,71
2000	1 409	9,41	8,66	0,76
2001	1 388	9,19	8,36	0,74
2002	1 480	9,88	8,77	0,76
2003	1 456	9,66	8,59	0,74
2004	1 476	9,74	8,43	0,70
2005	1 487	9,76	8,40	0,70
2006	1 552	10,14	8,49	0,72
2007	1 519	9,89	8,27	0,71
2008	1 572	10,21	8,34	0,69
2009	1 550	10,04	7,98	0,65
2010	1 573	10,06	7,87	0,65
2011	1 546	9,87	7,56	0,63
2012	1 603	10,23	7,79	0,66
2013	1 608	10,26	7,51	0,64

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
2014	1588	10,14	7,24	0,60
2015	1703	10,88	7,51	0,59
2016	1682	10,76	7,35	0,61

#### A.1.2.4 Przeżycie względne pacjentów z rakiem nerki

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury poszukiwano również danych dotyczących przeżycia pacjentów z rakiem nerki. Badanie Damhuis 1998 [83] prezentowało dane z drugiej edycji rejestru *European Cancer Registry* (EUROCARE) [84], w którym zestawiono dane dotyczące pacjentów z nowotworem z 17 państw europejskich w okresie 1985-1989, w tym z Polski. Publikacja De Angelis 2014 [85] przedstawiała wyniki badania EUROCARE-5, obejmującego pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000–2007. Dodatkowo odnaleziono 4 publikacje raportujące przeżycie wśród pacjentów z rakiem nerki w trzech Polskich ośrodkach – krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (Pawlega 1990 [86], Pawlega 1990 [87]), Oddziale Urologicznym Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzylesiu (Brykalska 1967 [50]) oraz Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy (Zarzycka 1998 [49]). Dane dotyczące 5-letniego przeżycia odnaleziono również w danych Krajowego Rejestru Nowotworów [88] oraz rejestrze ECIS (*European Cancer Information System*) [89].

Zebrane dane z powyższych badań przedstawiono w tabeli (Tabela 107).

**Tabela 107.**  
Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
Damhuis 1998 [83]	1985-1989	EUROCARE II	609	5-letnie przeżycie względne	33,0%
De Angelis 2014 [85]	2000-2007	EUROCARE-5	–	5-letnie przeżycie względne	55,1%
Pawlega 1990 [86]	1979-1981	Rejestr szpitalny krakowskiego Oddziału Centrum Onkologii (COOK)	76	5-letnie obserwowane przeżycie	27,6%
Pawlega 1990 [13]	1982-1983	Rejestr szpitalny krakowskiego Oddziału Centrum Onkologii (COOK) – populacja wiejska	35	5-letnie obserwowane przeżycie	19,6%
				5-letnie przeżycie względne	24,1%
Brykalska 1967 [14]	1956-1966	Oddział Urologiczny Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzylesiu	11 <sup>a</sup>	5-letnie przeżycie	27,3%
Zarzycka 1998 [49]	1985-1995	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy	399	5-letnie przeżycie	26,0%
KRN [88]	2000-2002	Krajowy Rejestr Nowotworów	–	5-letnie przeżycie względne	54,0%

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia	
	2003-2005		–	5-letnie przeżycie względne	57,8%	
ECIS [89]	2000-2007	European Cancer Information System	Mężczyźni >15r.ż.	2945	5-letnie przeżycie względne	55,55%
			Kobiety >15r.ż.	1916	5-letnie przeżycie względne	60,78%

a) z wykluczeniem żyjących pacjentów, u których okres obserwacji był mniejszy niż 5 lat

Przedstawione wskaźniki przeżycia 5-letniego kształtują się w większości przypadków w granicach 24-58%. Rozbieżności mogą wynikać z różnych okresów uwzględnionych badań. Dane KRN [88] (2000–2005), EURO CARE-5 [85] (2000–2007) i ECIS [89] (2000-2007) wskazują na większy odsetek 5-letnich przeżyć niż starsze publikacje, co może być spowodowane zwiększonym dostępem do skutecznych terapii.

Badanie Dębiński 2013 [90] obejmowało 133 pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy w latach 1995-2006 przeszli zabieg całkowitej lub częściowej nefrektomii w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej we Wrocławiu. Badani zostali podzieleni na trzy grupy: pacjentów bez przerzutów (grupa I), pacjentów z przerzutami w trakcie okresu obserwacji (grupa II) oraz pacjentów z przerzutami zdiagnozowanymi przed operacją (grupa III). Mediana okresu obserwacji wynosiła 63,3 miesiące. W tabeli poniżej (Tabela 108) przedstawiono 5- i 10-letnie przeżycie pacjentów w każdej z grup.

**Tabela 108.**  
Przeżycie 5- i 10-letnie pacjentów z rakiem nerki z badania Dębiński 2013

	Liczba pacjentów	5-letnie przeżycie	10-letnie przeżycie
Grupa I (pacjenci bez przerzutów)	77	96,4%	86,5%
Grupa II (pacjenci z przerzutami w trakcie okresu obserwacji)	20	34,1%	16,8%
Grupa III (pacjenci z przerzutami zdiagnozowanymi przed operacją)	36	11,9%	1,6%

#### A.1.2.5 Parametry do oszacowania populacji docelowej

W wykonanym przeglądzie literatury poszukiwano następujących parametrów niezbędnych do oszacowania populacji docelowej:

- odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym wśród pacjentów z rakiem nerki;
- odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym (lub przeważającym komponentem jasnokomórkowym);
- odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym;
- rozkład pacjentów według skali rokowania MSKCC.

### **Odsetek chorych z rakiem nerkowokomórkowym**

W przeprowadzonym przeglądzie literatury nieodnaleziono polskich danych dotyczących częstości występowania raka nerkowokomórkowego wśród pacjentów z rakiem nerki. W tabeli poniżej (Tabela 109) zestawiono odnalezione w tekstach publikacji odsetki chorych z rakiem nerkowokomórkowym, które podano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. Na ich podstawie można wnioskować, iż rak nerkowokomórkowy stanowi 75–90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki.

**Tabela 109.**  
Odsetek chorych na nerkowokomórkowego raka nerki raportowany w odnalezionych badaniach

Źródło	Odsetek chorych
Borówka 2004 [91]	90%
Mieczkowski 2013 [92]	80-85%
Paradysz 2002 [64]	85%
Sosnowski 2011 [93]	90%
Urban 2007 [94]	90%
Dembowski 2000 [95]	90%
Wojcieszak 2014 [96]	90%
Vrdolijak 2015 [97]	90%
Massard 2010 [98]	75%
Heck 2010 [99]	80%
Musiał 2002 [100]	90%
Młot 2012 [101]	85%
Borzym-Kluczyk 2012 [102]	85%

### **Odsetek chorych z rakiem jasnokomórkowym**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 14 badań raportujących odsetek pacjentów z jasnokomórkowym lub z mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem nerki w Polsce (Tabela 110). Przedstawione odsetki kształtują się w granicach 60-100%. Taka rozbieżność danych może być spowodowana różną metodyką przeprowadzonych badań oraz możliwością uwzględnienia w obliczeniach oprócz złośliwych nowotworów także guzów łagodnych.

**Tabela 110.**  
Odsetek chorych na jasnokomórkowego raka wśród pacjentów z nowotworem złośliwym nerki w Polsce raportowany w odnalezionych badaniach

Źródło	Miejsce	Liczba pacjentów	Odsetek chorych
Rzepecka-Woźniak 2014 [40]	Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 1994-2008, materiały <i>postmortem</i>	55	60%

Źródło	Miejsce	Liczba pacjentów	Odsetek chorych
<b>Wypychowska 2008 [41]</b>	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu, 1991-1999	77	69%
<b>Kozłowska 2008 [42]</b>	Zakład Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński, 1997-2007, materiały <i>postmortem</i>	681	82%
<b>Grabowski 2002 [43]</b>	Klinika Urologii i Zakład Patologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, 1990-1997	317	87%
<b>Bechcińska 1981 [44]</b>	Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi, 1958-1979	123	89%
<b>Tujakowski 2006 [45]</b>	Centrum Onkologii w Bydgoszczy	18	89%
<b>Wolski 2000 [46]</b>	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1999	251	90%
<b>Szmit 2012 [47]</b>	Zakład onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, 2004-2010	148	95%
<b>Brandys 1994 [48]</b>	Klinika Chemioterapii i Ambulatorium Chemioterapii Instytutu Onkologii w Krakowie, 1979-1991	139	96%
<b>Zarzycka 1998 [49]</b>	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1995	399	98%
<b>Brykalska 1967 [50]</b>	Oddział Urologiczny Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzyzlesiu. 1956-1966	38	61%
<b>Leńko 1966 [51]</b>	Klinika Urologii. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, 1955-1965	23	100%
<b>Prokopowicz 2016 [52]</b>	Klinika Urologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2000-2006	230	82%
<b>Tupikowski 2015a [53]</b>	Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, 2010-2012	282	84%

### **Odsetek chorych zaawansowanym rakiem nerki**

Zdecydowana większość publikacji określająca odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym (w stadium IV) wśród pacjentów z rakiem nerki podawała tę wartość w momencie diagnozy (Tabela 111). Nie odnaleziono wiarygodnych danych o częstości przerzutów wśród całkowitej populacji pacjentów z rakiem nerki.

**Tabela 111.**  
**Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki**

Publikacja	Populacja	N	Odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym (stadium IV)	Uwagi
Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski [103]	dane na podstawie bazy KRN i NFZ	–	32%	odsetek w momencie diagnozy
Dębiński 2013 [90]	pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy w latach 1995-2006 przeszli zabieg nefrektomii w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	133	42%	odsetek pacjentów z przerzutami przed operacją lub w trakcie okresu obserwacji
Zarzycka 1998 [49]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1995	390	20%	odsetek w momencie diagnozy
Brzozowski 2005 [104]	Klinika Urologiczna i Onkologiczna Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie	106	21%	odsetek w momencie diagnozy
Brzóska 208 [105]	nowotwory nerek wykryte na terenie północnej Wielkopolski w latach 1990-2002	676	21%	odsetek w momencie diagnozy
Tupikowski 2015	pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki leczeni w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu od marca 2010 do grudnia 2012	236	33%	odsetek w momencie diagnozy

### **Rozkład pacjentów według rokowania**

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów ze względu na rokowanie w skali IMDC.

W ramach przeszukania odnaleziono 5 badań podające rozkład polskich pacjentów według skali MSKCC wśród polskich pacjentów – Szmit 2012 [47], Tupikowski 2015b [60], Bodnar 2015 [61], Jacko 2018 [62] oraz Buda-Nowak 2017 [63] (Tabela 112).

**Tabela 112.**  
**Rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim**

Publikacja	N	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne	Uwagi
Bodnar 2015 [61]	51	48,3%	39,7%	12,1%	100% pacjentów uprzednio leczonych
Jacko 2018 [62]	75	24,4%	71,8%	3,8%	100% pacjentów w II linii leczenia
Szmit 2012 [47]	123	16,2%	66,9%	16,9%	45% pacjentów w I linii leczenia
Tupikowski 2015b [60]	25	16,7%	66,7%	16,7%	63% pacjentów wcześniej nieleczonych
Buda-Nowak 2017 [63]	27	77,8%	22,2%	–	100% pacjentów w I linii leczenia