

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2020

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Perspektywa	7
1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie	7
1.4 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	8
2 Metodyka analizy.....	9
2.1 Źródła danych.....	9
2.2 Populacja	9
2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana	9
2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem	17
2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	17
2.2.4 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wpływu na budżet	17
2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	21
2.3 Scenariusze porównywane	22
2.3.1 Scenariusz istniejący.....	22
2.3.2 Scenariusz nowy	25
2.4 Analizowane koszty	26
2.4.1 Koszt substancji.....	27
2.4.2 Koszt podania leków w ramach programu.....	28
2.4.3 Koszt diagnostyki i monitorowania	29
2.4.4 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	30
2.5 Zakres analizy wrażliwości	33
2.5.1 Wariant minimalny	33
2.5.2 Wariant maksymalny	34
2.5.3 Zestawienie parametrów analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.....	34
2.6 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	35
3 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	39
3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ.....	39
3.2 Wariant podstawowy.....	40
3.2.1 Populacja ogólna.....	40
3.2.2 Populacja rokowania korzystnego	43
3.2.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.....	46
3.3 Wariant minimalny	49
3.3.1 Populacja ogólna.....	49

3.3.2	Populacja rokowania korzystnego.....	52
3.3.3	Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.....	55
3.4	Wariant maksymalny.....	58
3.4.1	Populacja ogólna.....	58
3.4.2	Populacja rokowania korzystnego.....	61
3.4.3	Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.....	64
3.5	Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet.....	67
4	Dyskusja wyników i ograniczeń.....	69
5	Wnioski końcowe.....	71
6	Aneks 1 – osetki pacjentów leczonych I rzutu w kolejnych miesiącach po włączeniu.....	72
7	Aneks 2 – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2019 r.	76
8	Aneks 3 – zestawienie badań wykonywanych w ramach programów lekowych.....	78
	Spis tabel.....	82
	Bibliografia.....	84

Wykaz skrótów i akronimów

APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HL	chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMDC	<i>The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TPS	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [REDACTED] na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów oraz wyniki uzyskane w podziale na dwie subpopulacje o korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniu. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

Metodyka

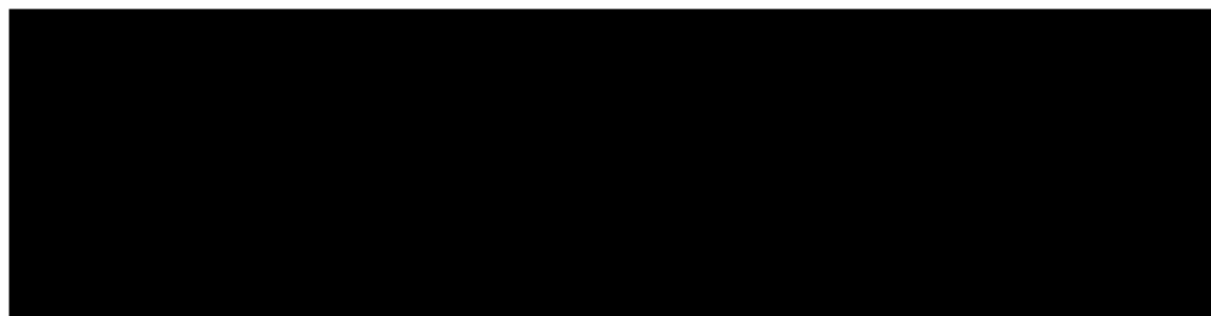
Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego (finansowanie przedmiotowego leku bez dopłaty pacjenta) perspektywy te są tożsame. Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego podyktowanego okresem obowiązywania decyzji o refundacji. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia kolejną linią leczenia.

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją preparatu Keytruda® w ramach nowo utworzonego programu lekowego. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się podejściem do szacowania wielkości populacji oraz założeniami dotyczącymi stopnia przejęcia udziału w rynku przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem.

Wielkość populacji oszacowano wykorzystując dane NFZ o liczbie dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10). Udziały leków w rynku oparto na danych NFZ, danych z badania ankietowego (w przypadku leków w II linii leczenia) oraz opinii ekspertów klinicznych (w przypadku stopnia przejęcia udziału w rynku przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem).

Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) – uwzględniając wnioskowaną cenę zbytu netto pembrolizumabu oraz ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dla pozostałych leków, oraz z uwzględnieniem RSS (redukcją kosztów płatnika publicznego) – przyjmując cenę pembrolizumabu na podstawie informacji Zamawiającego oraz efektywne ceny dla pozostałych leków na podstawie danych NFZ. Dane do wyznaczenia innych kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ oraz na podstawie publikacji oceniających koszty analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki





Tab. 1. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych.

Populacja	Wariant analizy	Wersja bez RSS		Wersja z RSS	
		I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
ogólna	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie korzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie pośrednie/niekorzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				

RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

Podsumowanie i wnioski

Objęcie pembrolizumabu w skojarzeniu z aktytynibem refundacją we wnioskowanym wskazaniu [redacted]. W decyzji o ewentualnej refundacji należy uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej i kosztowej-efektywności. [redacted]

[redacted] Podkreślić również należy, że finansowanie schematu pembrolizumab + aktytynib przyczyni się do znacznego zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi.

Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aktytynibem, finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [REDAKTOWANE], na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne – płatnika publicznego i pacjentów (czyli wpływu na budżet).

W niniejszej analizie, analogicznie do analizy ekonomicznej, uwzględniono finansowanie następującej prezentacji leku:

- Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

W analizie uwzględniono stosowanie każdej z powyższych prezentacji pembrolizumabu w terapii skojarzonej z aktytynibem. Rozważano przy tym następujące prezentacje aktytynibu:

- Inlyta, tabl. powł., 1 mg, 56 tabl., EAN 05909991004439,
- Inlyta, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., EAN 05909991004460.

[REDAKTOWANE] Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

1.2 Perspektywa

Analizę wpływu na budżet, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, współpłacenie ze strony świadczeniobiorcy jest znikome. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako obowiązujące także dla perspektywy wspólnej.

1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, podyktowanego okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ analiza wpływu na budżet ma na celu przedstawienie przepływu środków finansowych w czasie, a nie obliczenie ich bieżącej wartości.

1.4 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Szczegółowy opis ceny przedmiotowej technologii oraz ceny uwzględniającej mechanizm dzielenia ryzyka zawarto w rozdziale 1.7 analizy ekonomicznej [AE Keytruda 2020]. Poniżej przedstawiono najważniejsze tabelaryczne zestawienie cen rozważanego leku dla wersji bez mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, (ang. *risk sharing scheme*), por Tab. 2) oraz z RSS (por. Tab. 3).

Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Keytruda [®] , 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	████████	████████	████████	████████

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + VAT (VAT = 8% * [1]),

[3] = [2] + marża hurtowa (marża hurtowa = 5% * [2]),

[4] – na podstawie podstawy limitu w grupie.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.

Tab. 3. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.

Zawartość opakowania	Koszt z RSS (CHB), PLN
Keytruda [®] , 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	████████

CHB – cena hurtowa brutto; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

2 Metodyka analizy

2.1 Źródła danych

Wielkość badanej populacji oraz aktualne udziały w rynku uwzględnianych schematów leczenia oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10) [Sprawozdanie NFZ 2019], badania RCT KEYNOTE-426 [Rini 2019] oraz wyników badania ankietowego, omówionego w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda 2020].

Koszty pojedynczych opakowań leków dla wersji bez RSS ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] obowiązującego od 1 marca 2020 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania wnioskowanej terapii ponoszony przez płatnika, uwzględniający RSS. Aby zapewnić porównywalność wyceny kosztów uwzględnionych leków, dla nich także wykorzystano ceny efektywne obliczone na podstawie danych NFZ o wartości refundacji w 2018 r. [dane NFZ 2018].

Dane do wyznaczenia innych kosztów, uwzględnionych w niniejszej analizie, zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ], z zarządzenia Prezesa NFZ nr 22/2018/DSOZ w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ] oraz korzystano z publikacji oceniających koszty analizowanych zdarzeń niepożądanych.

2.2 Populacja

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 [Rozporządzenie MZ 2012], oprócz oszacowania wpływu finansowania analizowanej technologii na wydatki płatnika i pacjenta, należy oszacować liczbę:

- wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana,
- populacji pacjentów, wskazanej we wniosku,
- pacjentów, u których technologia jest obecnie stosowana.

Poniżej przedstawiono odpowiednie obliczenia.

2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Keytruda], produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) zarejestrowany jest do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji,
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub nabpaklitaksellem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu,
- w skojarzeniu z aktytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerwowokomórkowego u osób dorosłych.

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wg ChPL Keytruda) skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla pembrolizumabu w poprzednim wniosku refundacyjnym [BIA Keytruda 2018]. Oszacowania te zostały zaktualizowane na rok 2019 i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

2.2.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2017 [KRN]. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie konserwatywnie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Dodatkowo założenie to, ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku, nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry w latach 2018-2019 (por. Tab. 4).

Tab. 4. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	1 602	dane KRN
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 699	obliczenia własne
2019	3 818	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Pierwszą subpopulacją pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, stanowią pacjenci w zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) stadium choroby. Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie rozpoznania zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [Ługowska 2012], w której raportowano, że 15% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym), natomiast 5% osób to pacjenci w stopniu IV choroby. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją z niższych stanów czerniaka skóry przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2018, tj. odsetek pacjentów, z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia

III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV, kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego przyjęto na poziomie 10%, a wartość tego odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim. Tym samym oszacowano, że populacja pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoperacyjnym) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów w roku 2019, obejmowała 1 060 osób (tj. $(15\% + 5\%) * 3\,818 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 3\,699$).

Druga subpopulacja pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, to pacjenci z czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji, leczeni adjuwantowo. Zgodnie z publikacją Ługowska 2012, 25% pacjentów nowo zdiagnozowanych to pacjenci w III stadium choroby, natomiast 70% to pacjenci w I-II stadium czerniaka skóry. Wyliczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2018. Tym samym, oprócz chorych w III stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania uwzględniono również pacjentów w niższych stadiach (tj. I-II), u których nastąpiła progresja choroby do stadium III (utożsamionych z pacjentami, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego w wyniku której stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego). Odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego przyjęto, zgodnie z BIA Keytruda 2018 i badaniem Donizy 2015 [Donizy 2015], na poziomie 57,7%. Natomiast odsetek pacjentów, u których potwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego w wyniku biopsji, przyjęto na poziomie 19,9%. Ponadto zgodnie z badaniem Ługowska 2012 przyjęto, że wśród pacjentów ze zdiagnozowanym III stadium czerniaka, 40% ma postać operacyjną. W ten sposób liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III choroby oszacowano na 505 osób (tj. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 3\,818 + (25\% - 15\%) * 3\,818$).

2.2.1.2 NDRP

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C43) oszacowano na podstawie danych KRN [KRN] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018-2019.

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji pacjentów z NDRP kwalifikujących się do leczenia I rzutu przeprowadzono na podstawie metodyki oraz źródeł danych przedstawionych w BIA Keytruda 2018. Odsetki poszczególnych grup pacjentów przyjęto analogicznie do wariantu podstawowego analizy BIA Keytruda 2018 [BIA Keytruda 2018]. Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 5.

Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2019 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	22 206
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	18 875
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	11 419
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	14 232

Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 475
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 541
Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem płuca	46,30%	6 431
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca	53,70%	7 463
Pacjenci bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	85,00%	11 810
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50%	28,00%	3 307
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 1%	66,00%	2 952
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50% wśród pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym	30,00%	1 903
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	12 3287
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 472
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	85,00%	6 344

n.d. – nie dotyczy.

2.2.1.3 Chłoniak Hodgkina

Liczbę pacjentów z HL, które były leczone w kolejnych latach brentuksymabem z wedotyną, przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.77, pt. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+”. Zgodnie z tymi danymi w I półroczu 2019 roku 83 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę brentuksymabu z wedotyną [Sprawozdanie NFZ 2019]. W obliczeniach przyjęto, że w całym roku 2019 liczba pacjentów leczonych brentuksymabu z wedotyną wzrosła o 44% (analogiczny wzrost jak w roku 2018 – w I półroczu 2018 odnotowano 106 pacjentów zaś pod koniec roku 153 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brentuksymabu z wedotyną [Sprawozdanie NFZ 2018]) co oznacza, że całkowita liczba pacjentów w roku 2019 leczonych brentuksymabem z wedotyną wynosi 120 osób.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których terapia brentuksymabu z wedotyną okazała się nieskuteczna, a zatem kwalifikują się do leczenia pembrolizumabem, analogicznie do BIA Keytruda 2018, przyjęto, że u 33% pacjentów leczonych brentuksymabem z wedotyną dochodzi do progresji choroby. Tym samym oszacowano, że liczba pacjentów z HL, kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w 2019 roku wynosi 40 osób (tj. 33% * 120).

2.2.1.4 Rak urotelialny

Oszacowanie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym przeprowadzono analogicznie do raportu BIA Keytruda 2018. Liczebność populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych KRN [KRN]. Do danych odnoszących się do liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68) dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę na lata 2018-2019. Oszacowano w ten sposób, że liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2019 roku wynosi 4 194.

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii otrzymują pochodne platyny przyjęto analogicznie do BIA Keytruda 2018, odpowiednio na poziomie 75,00% oraz 72,21%. Oszacowano, że populacja pacjentów z rakiem

urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 2 272 osoby (tj. 72,21% * 75% * 4 194).

Odsetek pacjentów, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii zawierającej cisplatinę przyjęto analogicznie do BIA Keytruda 2018 na poziomie 57%. Na tej podstawie wielkość populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatinę oszacowano na 1 793 osoby (tj. 57% * 75% * 4 194).

2.2.1.5 Rak głowy i szyi

Do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73 [Program Polityki Zdrowotnej]. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych KRN [KRN] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018-2019.

Wszystkie odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (por. Tab. 6). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 85 osób (por. Tab. 6).

Tab. 6. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2019 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem głowy i szyi	n.d.	12 561
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	11 572
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	23,77%	2 751
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	24,20%	666
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	72,22%	481
Pacjenci z progresją choroby	82,61%	397
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50%	21,50%	85

n.d. – nie dotyczy; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej.

2.2.1.6 Rak nerkowokomórkowy

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2017. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczeniem objęte zostaną osoby dorosłe, a dodatkowo ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku (większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki (80%) występuje po 55 roku życia

[KRN]), nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka nerki w latach 2018-2019 (por. Tab. 7).

Tab. 7. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3 459	dane KRN
2000	3 580	
2001	3 526	
2002	3 594	
2003	3 753	
2004	3 600	
2005	3 689	
2006	3 726	
2007	3 844	
2008	4 111	
2009	4 553	
2010	4 607	
2011	4 471	
2012	4 783	
2013	5 078	
2014	4 862	
2015	5 029	
2016	5 080	
2017	5 175	
2018	■	obliczenia własne
2019	■	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Zgodnie z publikacją Bharthuar 2012 [Bharthuar 2012], między 20% a 30% pacjentów w momencie rozpoznania to pacjenci z chorobą przerzutową (III i IV stopień zaawansowania RCC).



2.2.1.7 Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana to około 23 111 pacjentów (por. Tab. 8).

Tab. 8. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2019 r.
1	dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 060
2	dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	505
3	dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 307
4	dorośli pacjenci z niepłatkonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 344
5	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	6 431
6	w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 952
7	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną	40
8	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 272
9	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	1 793
10	pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	85
11	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	
RAZEM		

* w obliczeniach uwzględniono, że część populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (1 903 osoby) jest uwzględniona w populacji pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej, a druga część (1 404 osoby) jest uwzględniona w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami
 NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej.

2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w ChPL [ChPL Keytruda]. W związku z tym szacowania populacji docelowej zgodnie z wnioskiem są identyczne jak te zaprezentowane w rozdziale 2.2.1.6. [REDACTED]

2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [Obwieszczenie MZ] pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”). Zgodnie z danymi zawartymi w okresowym sprawozdaniu z działalności NFZ za IV kwartał 2019 roku pembrolizumabem w ramach programów lekowych leczonych było łącznie 582 pacjentów (por. Tab. 9) [Sprawozdanie NFZ 2019].

Tab. 9. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Program lekowych	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.6	627
B.59	657
Łącznie	1 284

2.2.4 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wpływu na budżet

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według skali IMDC (ang. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Analizę oparto na założeniu, że objęcie pembrolizumabu w skojarzeniu z aktyty nibem finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów włączanych do leczenia zaawansowanego raka nerki, tj. że dostępność nowej opcji terapeutycznej nie wpłynie na częstość rozpoznawania choroby i włączania do leczenia (tym bardziej – na częstość występowania samej choroby). Obecnie dostępnych jest kilka schematów leczenia RCC (por. APD Keytruda 2019), więc założenie, że liczba leczonych osób ogółem nie zależy od dostępności kolejnego preparatu, wydaje się uzasadnione.

Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

W celu jak najlepszego oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10).

- Dane te raportują liczbę pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w ramach programu lekowego w okresie pierwszego półrocza danego roku oraz w całym roku (por. Tab. 10).
- Ponieważ pazopanib w ramach programu lekowego B.10 może być stosowany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia, w oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia wnioskowaną technologią uwzględniono fakt, że zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych ██████████ stosujących pazopanib otrzymuje go jako leczenie I rzutu.
- Zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.10 do leczenia sunitynibem oraz pazopanibem kwalifikowani są pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym, natomiast temsylimus refundowany jest u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.
- Tym samym, w oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono, że zgodnie z danymi ASCO, typ jasnokomórkowy stanowi około 70% przypadków raka nerki [ASCO 2019].
- Różnica pomiędzy roczną a półroczną liczbą pacjentów stosujących leczenie w pierwszej linii w ramach programu lekowego B.10 określa liczbę pacjentów włączonych do niniejszego programu lekowego w drugim półroczu. Jej podwojona wartość, została przyjęta jako roczna liczba pacjentów włączanych do leczenia I linii zaawansowanego raka nerki, przy założeniu, że moment roku nie wpływa na liczbę pacjentów włączanych do programu lekowego.
- Wykorzystując powyższe dane przyjęto, że populacja docelowa, uwzględniona w wariancie podstawowym, będzie na poziomie średniej liczby pacjentów włączanych w kolejnych latach do leczenia w ramach programu lekowego B.10.
- Ponadto w analizie przyjęto, że w II roku analizy liczba pacjentów wzrośnie o 6,3% (jest to wartość równa średniemu wzrostowi między kolejnymi, raportowanymi przez NFZ, latami [Sprawozdanie NFZ 2016, Sprawozdanie NFZ 2017, Sprawozdanie NFZ 2018, Sprawozdanie NFZ 2019]).

█████████ Tym samym przyjęto, że populacja docelowa, uwzględniona w wariancie podstawowym, wynosi ██████████

Tab. 10. Liczba pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki stosujących leczenie I linii w ramach programu lekowego B.10.

Rodzaj terapii I rzutu	I półroczcie 2016 r.	2016 r.	I półroczcie 2017 r.	2017 r.	I półroczcie 2018 r.	2018 r.	I półroczcie 2019 r.	2019 r.
sunitynib	919	1 163	890	1 109	882	1 105	917	1 191
pazopanib*	365	525	426	593	509	671	511	698

Rodzaj terapii I rzutu	I półroczcie 2016 r.	2016 r.	I półroczcie 2017 r.	2017 r.	I półroczcie 2018 r.	2018 r.	I półroczcie 2019 r.	2019 r.
temsylolimus†	0	6	46	81	64	122	92	147
razem	1 284	1 694	1 362	1 783	1 455	1 898	1 520	2 036
Liczba pacjentów włączonych do leczenia w drugim półroczu	n.d.	410	n.d.	421	n.d.	443	n.d.	516
Roczna liczba pacjentów włączanych do leczenia	n.d.	821	n.d.	842	n.d.	886	n.d.	1 033

* pazopanib w ramach programu lekowego B.10 może być stosowany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia. W prezentowanych liczbach uwzględniono fakt, że średnio 96% (zgodnie z wynikami badania ankietowego) pacjentów, wśród pacjentów stosujących pazopanib, otrzymuje go jako leczenie I rzutu.

† z uwzględnieniem faktu, że 70% przypadków raka nerki to typ jasnokomórkowy.
n.d. – nie dotyczy.

Oszacowanie odsetka pacjentów należących do danej kategorii rokowniczej

Oszacowania odsetka pacjentów należących do danej kategorii rokowniczej dokonano przy zastosowaniu danych NFZ oraz danych z badania KEYNOTE-426.

- W ramach programu lekowego B.10 w I linii leczenia stosowane są sunitynib oraz pazopanib u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg IMDC oraz temsylolimus u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg IMDC.
- Odsetek pacjentów z niekorzystnym rokowaniem przyjęto w niniejszej analizie na poziomie zużycia temsylolimusu wśród pacjentów z jasnokomórkowym RCC i oszacowano na podstawie danych NFZ (tym samym przyjęto go na poziomie 7,2%).
- Ponieważ w grupie pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg IMDC stosowane są takie same preparaty (sunitynib oraz pazopanib), tym samym nie ma możliwości określenia proporcji między tymi rokowaniami na podstawie zużycia tych preparatów dlatego do oszacowania odsetka pacjentów należących do tych grup rokowniczych wykorzystano dane z badania KEYNOTE-426 (por. Tab. 11).
- W analizie przyjęto równy rozkład włączanych pacjentów w ciągu kolejnych miesięcy analizy (dzieląc wielkość populacji uwzględnionej w kolejnych latach niniejszej analizy przez 12). Wymnażając liczbę pacjentów włączanych do leczenia terapią I rzutu przez odsetek pacjentów w danej grupie rokowniczej oraz przez odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne I linii leczenia (por. Tab. 12; zaczerpnięte z danych NFZ o liczbie dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10) [Sprawozdanie NFZ 2019]), określono miesięczną liczbę pacjentów włączanych, w kolejnych latach analizy, w scenariuszu istniejącym do leczenia poszczególnymi terapiami I linii leczenia (por. Tab. 14).

Tab. 11. Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych wg saski IMDC.

Kategoria rokownicza	Odsetek pacjentów
Rokowanie korzystne	■
Rokowanie pośrednie	■
Rokowanie niekorzystne	■

IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Tab. 12. Odsetek pacjentów stosujących terapię I rzutu.

Rodzaj terapii I rzutu	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■

Oszacowanie populacji, która w przyszłości będzie stosowała pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem.

Wielkość populacji, która w przyszłości będzie stosowała wnioskowaną terapię, oszacowano na podstawie danych zawartych w okresowym sprawozdaniu z działalności NFZ oraz na podstawie opinii ekspertów.

- Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których zostałyby zastosowany pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem, gdyby był on dostępny w programie lekowym zamiast obecnie stosowanej terapii, określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Pytano ich jaki procent pacjentów, w każdej kategorii rokowniczej, stosujących dziś poszczególne metody leczenia byłby zamiast tego włączany do stosowania skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem (w przypadku dostępności wnioskowanej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego).
- Wymnażając liczbę pacjentów stosujących obecnie daną terapię i średni poziom zastąpienia poszczególnych terapii przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w poszczególnych kategoriach rokowniczych (por. Tab. 13) otrzymano liczbę pacjentów, którzy będą w przyszłości stosowali wnioskowaną terapię (por. Tab. 14).

Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy zamienią stosowaną terapię na pembrolizumab + aksytynib (przy hipotetycznej dostępności pembrolizumabu).

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejęcia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■

n.d. – nie dotyczy.

Tab. 14. Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach analizy.

Rodzaj terapii I rzutu	Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach analizy		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
scenariusz istniejący (brak finansowania przedmiotowego leku)			
I rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
II rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
scenariusz nowy (przy hipotetycznej dostępności pembrolizumabu)			
I rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
II rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunitynib	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■

2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.2.2-2.2.4 zestawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.

Populacja	Wielkość populacji	Odnosnik do rozdziału
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	rozdział 2.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 284	rozdział 2.2.3
Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie	■	rozdział 2.2.4

2.3 Scenariusze porównywane

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze: scenariusz przedstawiający aktualną sytuację (brak finansowania przedmiotowego leku) – scenariusz istniejący, oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu finansowania nowej technologii – scenariusz nowy. Oba scenariusze przeprowadzono dla dwóch wersji cenowych analizowanych terapii: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm dzielenia ryzyka. Opis poszczególnych scenariuszy przedstawiono poniżej.

2.3.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [REDACTED].

- Wielkość populacji docelowej, uwzględnionej w niniejszej analizie określono zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.2.4.
- Dodatkowo w analizie uwzględniono, że u pacjentów stosujących leczenie I rzutu może dojść do progresji choroby, po której stosuje się u nich II linię leczenia. Odsetek pacjentów, u których nastąpi zmiana leczenia terapią I rzutu na II linię leczenia, oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-426.
- W modelu uwzględniono możliwość przechodzenia do kolejnych linii leczenia w każdym miesięcznym cyklu modelu. Liczbę pacjentów wymagających przejścia do kolejnej linii obliczono na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) z badania KEYNOTE-426 dla populacji ogólnej (wartości odczytano z wykresu dla całego raportowanego okresu, tj. 20 miesięcy) oraz mediany PFS w grupach rokowniczych wg IMDC (por. Tab. 16).

Tab. 16. Mediana czasu leczenia terapiami – dane z badania KEYNOTE-426.

Rodzaj terapii I rzutu	Mediana przeżycia wolnego od progresji, miesiące			
	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie	rokowanie niekorzystne
pembrolizumab + aksytynib	15,1 miesiący	17,7 miesiący	14,5 miesiący	4,9 miesiący
sunitynib	11,1 miesiący	12,7 miesiący	9,5 miesiący	2,9 miesiący

- W badaniu KEYNOTE-426 raportowano dane dla pacjentów leczonych sunitynibem. Ponieważ analogiczne dane nie były dostępne dla pacjentów leczonych pazopanibem oraz temsyrolimusem w grupach osób leczonych tymi preparatami postąpiono w następujący sposób.

- W przypadku pazopanibu dostępne dowody naukowe wskazują na jego porównywalną skuteczność do sunitynibu (por. AKL Keytruda 2020), co potwierdzają także zalecenia wytycznych (por. APD Keytruda 2020). Dlatego wartości PFS, oszacowane dla pacjentów stosujących sunitynib, wykorzystano również w grupie pacjentów leczonych pazopanibem.
- Natomiast odsetek pacjentów, u których nastąpi zmiana leczenia temsyrolimusem na II linię leczenia oszacowano na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych. Pytano w nim o średni czas leczenia poszczególnymi terapiami I rzutu oraz o odsetek pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia w kolejnych miesiącach od włączenia do tej linii w istniejącym programie lekowym B.10. [redacted]
[redacted]
[redacted] Założenie to nie wpływa na wyniki niniejszej analizy, ponieważ nie wpływa na średni czas leczenia pacjentów poszczególnymi terapiami, a jedynie umożliwia oszacowanie pola pod krzywą leczenia i parametru skalującego, dopasowującego to pole do średniego czasu leczenia pacjentów poszczególnymi terapiami, który wynika z odpowiedzi ankietowanych ekspertów klinicznych (por. Tab. 17). Na podstawie tych informacji oszacowano odsetki pacjentów leczonych analizowanymi terapiami w kolejnych miesiącach po włączeniu (por. Tab. 48).

Tab. 17. Średni czas leczenia terapiami w programie lekowym B.10 – dane ankietowe.

Rodzaj terapii	Średni czas leczenia (zakres), miesiące
sunitynib	[redacted]
pazopanib	[redacted]
temsyrolimus	[redacted]
ewerolimus	[redacted]
aktytynib	[redacted]
niwolumab	[redacted]
kabozantynib	[redacted]

- Dla uproszczenia pominięto zgony (uwzględnienie zgonów spowodowałoby zmniejszenie łącznych kosztów i kosztów inkrementalnych, w związku z czym, z punktu widzenia wyników, ich pominięcie jest zabiegiem konserwatywnym).
- Nie analizowano również kolejnych linii leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczeniem II linii ze względu na fakt, że terapie stosowane w ramach leczenia III rzutu są analogiczne do tych stosowanych w II linii leczenia. Ponadto, uwzględniając średni czas leczenia pacjentów w I linii leczenia [redacted]
[redacted] oraz w II linii leczenia [redacted]
[redacted] (por. Tab. 17 [redacted]
[redacted] Dodatkowo, biorąc pod

uwagę fakt, że średni miesięczny koszt leczenia kabozantynibem (stosowanym w leczeniu II linii po wnioskowanej terapii) jest najwyższy wśród kosztów terapii stosowanych w leczeniu II linii (por. Tab. 22), brak modelowania III linii leczenia, z punktu widzenia wyników, jest zabiegiem konserwatywnym.

- Na podstawie danych z przeprowadzonego badania ankietowego, określono również strukturę leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu (por. Tab. 18).

Tab. 18. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu – dane ankietowe.

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	sunitynib	pazo panib	temsyro limus
ewerolimus	■	■	■
aktytynib	■	■	■
niwolumab	■	■	■
kabozantynib	■	■	■

- W Tab. 19 przedstawiono informacje o założonym dawkowaniu leków uwzględnionych w scenariuszu istniejącym. Wszystkie te leki są refundowane w ramach obecnie istniejącego programu lekowego leczenia RCC. Przyjęte założenia dotyczące schematów dawkowania poszczególnych leków zaczerpnięto z programu lekowego B.10 , pt. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [Program lekowy B.10] oraz z Charakterystyk Produktów Leczniczych analizowanych preparatów [ChPL Afinitor, ChPL Cabometyx, ChPL Torisel, ChPL Opdivo, ChPL Inlyta, ChPL Sutent, ChPL Votrient]. W celu określenia odsetka pacjentów stosujących daną prezentację analizowanych leków wykorzystano dane NFZ [dane NFZ 2018] na temat liczby sprzedanych opakowań analizowanych leków w roku 2018 r (por. rozdz. 7). Założono, że otrzymane wartości odsetków są równe odsetkom pacjentów przyjmujących daną prezentację analizowanych leków.

Tab. 19. Sposób dawkowania oraz odsetek pacjentów stosujących daną prezentację leku wśród pacjentów stosujących daną substancję uwzględnione w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Preparat	Zawartość opakowania	Dawkowanie	Średnia dobowo liczba mg	Odełek pacjentów, %
aktytynib	Inlyta	1 mg x 56	5 mg BID	10,00	■
	Inlyta	5 mg x 56	5 mg BID	10,00	■
kabozantynib	Cabometyx	20 mg x 30	60 mg QD	60,00	■
	Cabometyx	40 mg x 30	60 mg QD	60,00	■
	Cabometyx	60 mg x 30	60 mg QD	60,00	■
ewerolimus	Afinitor	10 mg x 30	10 mg QD	10,00	■
	Afinitor	5 mg x 30	10 mg QD	10,00	■
	Everolimus Accord	10 mg x 30	10 mg QD	10,00	■

u części pacjentów z populacji określonej w scenariuszu istniejącym zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.2.4.

- W analizie uwzględniono fakt, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez progresji (dlatego włączeni pacjenci będą średnio leczeni dłużej niż pacjenci stosujący inną terapię I linii leczenia). Wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji z badania KEYNOTE-426 (wartości odczytano z wykresu dla całego raportowanego okresu, tj. 20 miesięcy) oraz mediany PFS w grupach rokowniczych wg IMDC. [REDACTED]

[REDACTED] Przewidywaną strukturę leczenia II rzutu po niepowodzeniu wnioskowanej terapii, przyjętą na podstawie badania ankietowego, przedstawiono w tabeli poniżej. [REDACTED]

- Strukturę leczenia po progresji dla pozostałych analizowanych leków I rzutu przyjęto analogicznie jak w scenariuszu istniejącym.

Tab. 20. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu wnioskowanej terapii – dane ankietowe.

Rodzaj terapii II rzutu	Odsetek pacjentów, %
ewerolimus	[REDACTED]
axitinib	[REDACTED]
nivolumab	[REDACTED]
kabozan tytib	[REDACTED]
pazopanib	[REDACTED]

2.4 Analizowane koszty

W celu pokazania całkowitych kosztów leków w kontekście ogólnych wydatków, w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi. Założono, że po objęciu refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach nowo utworzonego programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące dla istniejącego programu lekowego leczenia RCC.

2.4.1 Koszt substancji

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib, temsyrolimus) uwzględniono również koszty leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC. W kolejnych liniach terapii stosowane są następujące substancje czynne:

- aksytynib,
- kabozantynib,
- ewerolimus,
- niwolumab.

Wszystkie te substancje finansowane są w ramach programu lekowego (B.10), zatem koszty ich podania oraz diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.4.2 oraz 2.4.3.

Koszty pojedynczych opakowań uwzględnionych leków dla wersji bez RSS ustalono na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania wnioskowanej terapii ponoszony przez płatnika, uwzględniający RSS. Aby zapewnić porównywalność dla wyceny kosztów leków uwzględnionych w niniejszej analizie substancji, dla nich także wykorzystano ceny efektywne, obliczone na podstawie raportów NFZ o wartości refundacji w 2018 r. [dane NFZ 2018]. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań (por. rozdz. 7). W przypadku gdy sprzedaż opakowań danej prezentacji leku w okresie raportowania NFZ była zerowa jako cenę efektywną podawano cenę z obwieszczenia MZ.

Tab. 21. Koszty opakowań leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Opakowanie	Poziom odpłatności	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS, PLN
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	bezpłatny	■	■
Inlyta, tabl. powl., 1 mg	bezpłatny	3 620,86	2 022,71
Inlyta, tabl. powl., 5 mg	bezpłatny	18 098,64	10 112,89
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	bezpłatny	31 933,44	14 219,94
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	bezpłatny	31 933,44	14 073,68
Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	bezpłatny	31 933,44	13 970,98
Afinitor, tabl., 10 mg	bezpłatny	8 505,00	10 228,32
Afinitor, tabl., 5 mg	bezpłatny	4 252,50	6 741,74
Everolimus Accord, tabl., 10 mg	bezpłatny	8 505,00	8 505,00
Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	bezpłatny	2 126,25	2 126,25

Opakowanie	Poziom odpłatności	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS, PLN
Everolimus Accord, tabl., 5 mg	bezpłatny	4 252,50	4 252,50
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	bezpłatny	5 148,36	5 148,36
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	bezpłatny	15 445,08	15 445,08
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	bezpłatny	2 574,18	2 574,18
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	bezpłatny	7 722,54	7 722,54
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	bezpłatny	6 708,30	4 024,79
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	bezpłatny	2 683,32	1 609,99
Votrient, tabl. powł., 200 mg	bezpłatny	3 129,84	2 016,85
Votrient, tabl. powł., 200 mg	bezpłatny	9 389,52	6 118,64
Votrient, tabl. powł., 400 mg	bezpłatny	6 259,68	4 079,18
Votrient, tabl. powł., 400 mg	bezpłatny	12 519,36	8 156,94
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	bezpłatny	5 327,01	2 931,55
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	bezpłatny	10 654,02	5 862,64
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	bezpłatny	21 308,04	11 844,53
Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	bezpłatny	3 078,61	737,10

PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

W Tab. 22 zestawiono uśrednione miesięczne koszty terapii uwzględnionych w niniejszej analizie dla dwóch wersji cenowych: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 22. Miesięczne koszty leczenia w terapiach uwzględnionych w niniejszej analizie.

Terapia	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS, PLN
pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem	██████████	██████████
sunitynib	15 441,99	8 529,25
pazopanib	12 701,93	8 256,75
temsylolimus	11 155,38	2 670,89
ewerolimus	8 629,03	11 345,43
aksytynib	19 677,23	10 993,62
niwolumab	35 002,95	21 001,16
kabozantynib	46 616,38	20 550,83

PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

2.4.2 Koszt podania leków w ramach programu

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni rozważanymi w analizie terapiami w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki (w tym pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem) otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej i stosują je w warunkach domowych. Raz

na miesiąc następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Ponadto w przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leków (pembrolizumab w leczeniu skojarzonym, temsyrolimus oraz niwolumab) odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego”. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ].

Tab. 23. Koszty podania leków.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,00	108,16
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,00	486,72

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.4.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Zapis badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” oraz w ramach projektu programu lekowego „Leczenie raka nerki pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem (ICD-10; C-64)” jest niemal identyczny (por. rozdz. 8). Oznacza to, że nie są to koszty różniące poszczególne terapie.

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka nerki określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym dla RCC, zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [zarządzenie Prezesa NFZ]. W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych (w tym wykonywanych w ramach monitorowania terapii) realizowanych w ramach danego programu rozlicza się ryczałtem określonym dla każdego programu w katalogu ryczałtów. Świadczenie to może być rozliczane jednorazowo, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lekowym lub rozliczane w częściach wykonywanych nie więcej niż do kwoty określonej w katalogu ryczałtów [zarządzenie Prezesa NFZ]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym (B.10).

Tab. 24. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Ryczałt roczny, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia*, PLN
diagnostyka w programie leczenia raka nerki	5.08.08.0000016	3 199,00	1,00	3 199,00

* koszt świadczenia ryczałtu rocznego (równoważny z rocznym kosztem świadczenia).

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.4.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej,
- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej,
- zmniejszony apetyt,
- biegunka,
- zmęczenie,
- hiperglikemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- hiponatremia,
- zwiększenie poziomu lipazy,
- limfocytopenia,
- neutropenia,
- zmniejszenie liczby neutrofilii,
- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- białkomocz,
- zapalenie jamy ustnej,
- trombocytopenia / małopłytkowość.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania poszczególnych terapii lekowych (por. Tab. 25).

Tab. 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Rodzaj zdarzenia	PEM+AXI	SUN	PAZ	TEM	EVE	AXI	NIV	CAB
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13,3%	3,1%	17,3%	0,0%	5,8%	0,0%	6,4%	5,1%
zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	7,0%	2,4%	12,5%	0,0%	6,3%	0,0%	7,6%	2,6%
zmniejszony apetyt	2,8%	0,7%	1,4%	2,8%	1,0%	0,8%	0,5%	5,1%
biegunka	9,1%	4,7%	8,8%	0,0%	1,3%	2,2%	1,2%	10,3%
zmęczenie	2,8%	6,6%	10,6%	17,0%	2,8%	1,1%	2,5%	6,4%
hiperglikemia	2,3%	0,5%	5,1%	9,0%	3,8%	0,0%	1,2%	0,0%
nadciśnienie tętnicze	22,1%	19,3%	14,8%	6,0%	7,1%	0,3%	8,6%	28,2%
hiponatremia	2,3%	2,6%	7,4%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%
zwiększenie poziomu lipazy	0,5%	0,5%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Rodzaj zdarzenia	PEM+AXI	SUN	PAZ	TEM	EVE	AXI	NIV	CAB
limfocytopenia	0,2%	0,5%	5,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
neutropenia	0,2%	6,6%	4,5%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
zmniejszenie liczby neutrofilii	0,2%	6,8%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	5,1%	3,8%	5,8%	0,0%	6,3%	0,0%	2,5%	7,7%
zmniejszona liczba płytek krwi	0,2%	7,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%
białkomocz	2,8%	1,4%	4,2%	6,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
zapalenie jamy ustnej	0,7%	2,1%	0,7%	0,7%	4,3%	0,0%	0,0%	5,1%
trombocytopenia	0,0%	5,9%	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

AXI – aksytynib; CAB – kabozantynib; EVE – ewerolimus; NIV – niwolumab; PAZ – pazopanib; PEM – pembrolizumab; SUN – sunitynib; TEM – temsyrolimus.

2.4.4.1 Koszty związane z leczeniem biegunki i neutropenii

Koszty związane z wystąpieniem biegunki i neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, w której szacowano koszty z perspektywy NFZ [Ługowska 2012]. Przy czym w niniejszej analizie jako koszt leczenia neutropenii uwzględniono koszt samej farmakoterapii (diagnostyka niniejszego zdarzenia niepożądanego odbywa się w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym). W związku z tym, że dane z publikacji pochodzą z 2012 roku, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2019 [GUS]. Koszt leczenia biegunki oraz neutropenii z perspektywy NFZ przyjęto odpowiednio jako 3 141,43 PLN oraz 1 941,20 PLN.

Tab. 26. Koszt leczenia biegunki i neutropenii.

Rodzaj zdarzenia	Ługowska 2012, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
biegunka	2 860,00	3 141,43
neutropenia	1 767,29	1 941,20

PLN – polski złoty.

2.4.4.2 Koszty związane z leczeniem hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, zapalenia jamy ustnej

W przypadku leczenia hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz zapalenia jamy ustnej przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ – tekst ujednoczony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 65,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 27).

Tab. 27. Koszt leczenia hiperglikemii.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
hiperglikemia	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej				
zapalenie jamy ustnej				

PLN – polski złoty.

2.4.4.3 Koszty związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego

Koszty związane z leczeniem nadciśnienie tętniczego oszacowano na podstawie publikacji Paczkowska 2014, w której średni całkowity koszt farmakoterapii leczenia nadciśnienia tętniczego w 2010 r. w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na 655,16 PLN [Paczkowska 2014]. W niniejszej analizie jako koszt leczenia nadciśnienia tętniczego uwzględniono koszt samej farmakoterapii (konsultacje lekarskie oraz badania laboratoryjne i diagnostyczne niniejszego zdarzenia niepożądanego odbywa się w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym).

Tab. 28. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.

Rodzaj zdarzenia	Paczkowska 2014, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
nadciśnienie tętnicze	655,16	776,08

PLN – polski złoty.

2.4.4.4 Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy

Jako koszt związany z wystąpieniem zwiększonym poziomem lipazy przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ – tekst ujednolicony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 33,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 29. Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
zwiększony poziom lipazy	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00

PLN – polski złoty.

2.4.4.5 Koszt pozostałych działań niepożądanych

W analizie przyjęto, że zdarzenia niepożądane, takie jak zmniejszony apetyt oraz zmęczenie, nie generują dodatkowych kosztów. Ponadto, przyjęto, że pozostałe zdarzenia niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i również nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

2.4.4.6 Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględniając, przedstawione w powyższych rozdziałach, koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość ich występowania oszacowano średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta (por. Tab. 30).

Tab. 30. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta.

Terapia	Koszt leczenia z darzeń niepożądanych na pacjenta, PLN
pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem	467,71
sunitynib	429,75
pazopanib	487,83
temsyrolimus	57,55
ewerolimus	103,61
aksytynib	72,23
niwolumab	107,99
kabozantynib	549,43

PLN – polski złoty.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ danych wejściowych obarczonych największą niepewnością oszacowań na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na niepewność dotyczącą wielkości populacji uwzględnionej w niniejszej analizie oraz stopniem przejęcia udziału w rynku. Każdy z analizowanych wariantów niniejszej analizy przeprowadzono uwzględniając dwa warianty cenowe: nieuwzględniający oraz uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka.

2.5.1 Wariant minimalny

W wariacie minimalnym analizy wrażliwości zbadano wpływ dostępności pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem na wydatki, przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie



Tab. 31. Szacowany odsetek przejęcia rynku poszczególnych terapii I rzutu przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem – wariant minimalny.

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejęcia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib	■	■	■

Tab. 33. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.

Zmienna testowana			Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
wielkość populacji uwzględnionej w niniejszej analizie			████████	████████	████████
odsetek przejęcia rynku przez pembrolizumab + aksytynib	rokowanie korzystne	sunitynib	████████	████████	████████
		pazopanib	████████	████████	████████
		temsyrolimus	████████	████████	████████
	rokowanie pośrednie	sunitynib	████████	████████	████████
		pazopanib	████████	████████	████████
		temsyrolimus	████████	████████	████████
	rokowanie niekorzystne	sunitynib	████████	████████	████████
		pazopanib	████████	████████	████████
		temsyrolimus	████████	████████	████████

n.d. – nie dotyczy.

2.6 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie

W Tab. 34 przedstawiono zestawienie parametrów, wraz z ich źródłami, wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tab. 34. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.

Parametr			Wartość	Źródło
Dane populacyjne	Roczna liczba pacjentów włączanych do leczenia (I rok analizy; II rok analizy)	wariant podstawowy	████████	dane NFZ; obliczenia własne
		wariant minimalny	████████	
		wariant maksymalny	████████	
	Odsetek pacjentów w grupie rokowniczej wg IMDC	korzystnej	33,1%	KEYNOTE-426
		pośredniej	59,6%	KEYNOTE-426
		niekorzystnej	7,2%	dane NFZ
Odsetek przejęcia rynku sunitynibu/ pazopanibu przez PEM+AXI	Rokowanie korzystne	wariant podstawowy	████████	opinia ekspertów
		wariant minimalny	████████	
		wariant maksymalny	████████	
	Rokowanie pośrednie	wariant podstawowy	████████	
		wariant minimalny	████████	

Parametr				Wartość	Źródło
Odsetek przejęcia rynku temsyrolimusu przez PEM+AXI	Rokowanie niekorzystne		wariant maksymalny	■	
			wariant podstawowy	■	
			wariant minimalny	■	
			wariant maksymalny	■	
Zużycie zasobów	Mediana czasu leczenia, miesiące	PEM+AXI	Populacja ogólna	15,1	badanie KEY-NOTE-426
			Rokowanie korzystne	17,7	
			Rokowanie pośrednie	14,5	
			Rokowanie niekorzystne	4,9	
		sunitynib / pazopanib	Populacja ogólna	11,1	
			Rokowanie korzystne	12,7	
			Rokowanie pośrednie	9,5	
			Rokowanie niekorzystne	2,9	
	Średni czas leczenia, miesiące		temsyrolimus	■	dane ankietowe
	Dawkowanie leków (średnia dobową liczbą mg)		pembrolizumab	9,52	ChPL
			aktytynib	10,00	ChPL
			kabozantynib	60,00	ChPL
			ewerolimus	10,00	ChPL
			niwolumab	17,14	ChPL
pazopanib			800,00	ChPL	
sunitynib			33,33	ChPL	
temsyrolimus			3,57	ChPL	
Udział schematów w I linii leczenia RCC	sunitynib	Rokowanie korzystne	63,0%	Sprawozdanie NFZ 2019	
		Rokowanie pośrednie	63,0%		
		Rokowanie niekorzystne	0,0%		
	pazopanib	Rokowanie korzystne	37,0%		
		Rokowanie pośrednie	37,0%		
		Rokowanie niekorzystne	0,0%		
	temsyrolimus	Rokowanie korzystne	0,0%		
		Rokowanie pośrednie	0,0%		
		Rokowanie niekorzystne	100,0%		
Udział schematów w II linii po PEM+AXI		ewerolimus	■	dane ankietowe	
		kabozantynib	■		
		pazopanib	■		
Udział schematów w II linii po sunitynibie		ewerolimus	■		
		aktytynib	■		
		niwolumab	■		
		kabozantynib	■		

Parametr		Wartość	Źródło		
	Udział schematów w II linii po pazopanibie	ewerolimus	■		
		aktytynib	■		
		niwolumab	■		
		kabozantynib	■		
	Udział schematów w II linii po temsyrolimucie	ewerolimus	■		
		aktytynib	■		
		niwolumab	■		
		kabozantynib	■		
Koszty	CHB za opakowanie PEM, PLN	z RSS	■	Dane od Podmiotu zamawiającego	
		bez RSS	■	Obwieszczenie MZ	
	Średni miesięczny koszt terapii, PLN (z RSS/bez RSS)	sunitynib	31 104,31 / 68 665,75	Obwieszczenie MZ, dane NFZ 2018	
		pazopanib	8 529,25 / 15 441,99		
		temsyrolimus	8 256,75 / 12 701,93		
		ewerolimus	2 670,89 / 11 155,38		
		aktytynib	11 345,43 / 8 629,03		
		niwolumab	10 993,62 / 19 677,23		
		kabozantynib	21 001,16 / 35 002,95		
	Pozostałe koszty, PLN	podanie – tryb ambulatoryjny	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ	
		podanie – hospitalizacja	486,72	zarządzenie Prezesa NFZ	
		diagnostyka i monitorowanie	3 199,00*	zarządzenie Prezesa NFZ	
		koszty AE	PEM+AXI	467,71	Ługowska 2012, Paczkowska 2014, DSOZ
			sunitynib	429,75	
			pazopanib	487,83	
			temsyrolimus	57,55	
			ewerolimus	103,61	
			aktytynib	72,23	
	niwolumab		107,99		
kabozantynib	549,43				

* koszt świadczenia ryczałtu rocznego (równoważny z rocznym kosztem świadczenia).

AE – zdarzenia niepożądane; AXI – aktytynib; IMDC – *The International Metastatic Renal Cell*

Parametr	Wartość	Źródło
<i>Carcinoma Database Consortium</i> ; PEM – pembrolizumab; PLN – polski złoty; RSS – schemat podziału ryzyka.		

3 Wyniki analizy wpływu na budżet

3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ

W celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto liczebność populacji opartą na danych NFZ [Sprawozdanie NFZ 2019] dotyczących liczby pacjentów leczonych w 2019 roku w ramach programu lekowego B.10. Analogicznie do scenariuszy niniejszej analizy, przyjęto równy rozkład włączanych pacjentów w ciągu kolejnych miesięcy analizowanego roku (por. Tab. 35). Odsetki pacjentów leczonych analizowanymi terapiami w kolejnych miesiącach po włączeniu przyjęto analogicznie jak w scenariuszu istniejącym niniejszej analizy. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ, ponoszonych na leczenie całej populacji docelowej nie jest tożsame z kosztami pierwszego roku scenariusza istniejącego, gdyż są to szacowania kosztów odnoszące się do różnych wielkości populacji oraz obejmujące różny zakres analizowanych kosztów. Szacowane aktualne roczne wydatki NFZ oprócz kosztów poszczególnych terapii uwzględniają także koszty podania leków, monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Natomiast w przeciwieństwie do scenariuszy niniejszej analizy, nie uwzględniają kosztów kolejnych linii leczenia, ponieważ, zgodnie z wymaganiami minimalnymi, są to koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (I linia leczenia jasnokomórkowego RCC).

Tab. 35. Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach.

Rodzaj terapii I rzutu	Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach
sunitynib	■
pazopanib	■
temsyrolimus	■

Oszacowane aktualne roczne wydatki (uwzględniające koszty leków, ich podania, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosły ■ – patrz tabela poniżej.

Tab. 36. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2019 r.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	wersja bez RSS	wersja z RSS
koszty terapii sunitynibem	■	■
koszty terapii pazopanibem	■	■
koszty terapii temsyrolimusem	■	■
koszty podania leków	■	■
koszty diagnostyki i monitorowania	■	■
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	wersja bez RSS	wersja z RSS
Koszty sumaryczne		

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

Ponieważ preparat Keytruda® nie jest w tej chwili refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Keytruda® w skojarzeniu z aktytynibem pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 PLN.

3.2 Wariant podstawowy

3.2.1 Populacja ogólna

W przypadku wariantu podstawowego w populacji ogólnej bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne

[Redacted]

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne

[Redacted]

Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ogólna.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.2.2 Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja rokowania korzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.2.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

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

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

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

Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.3 Wariant minimalny

3.3.1 Populacja ogólna

W przypadku wariantu minimalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja ogólna.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.3.2 Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja rokowania korzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.3.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

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

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

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

Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.4 Wariant maksymalny

3.4.1 Populacja ogólna

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja ogólna.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.4.2 Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja rokowania korzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.4.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania pośredniego niekorzystnego bez uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia schematu podziału ryzyka oszacowane koszty roczne [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.5 Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy, w wersji bez i z RSS wskazują

Tab. 46. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.

Populacja	Wariant analizy	Wersja bez RSS		Wersja z RSS	
		I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
ogólna	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie korzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie pośrednie/niekorzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				

RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

W decyzji o ewentualnej refundacji należy jednak uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej. Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez progresji (dlatego pacjenci stosujący wnioskowaną terapię będą średnio leczeni dłużej niż pacjenci stosujący inną terapię I linii leczenia RCC). Tym samym mniejsza liczba pacjentów przejdzie na II linię leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 47. Liczba pacjentów leczonych daną terapią na zakończenie horyzontu niniejszej analizy – wariant podstawowy.

Rodzaj terapii	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie/niekorzystne	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie/niekorzystne
I linia leczenia (łącznie)						

Rodzaj terapii	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie/niekorzystne	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie/niekorzystne
PEM+AXI	■	■	■	■	■	■
sunitynib	■	■	■	■	■	■
pazopanib	■	■	■	■	■	■
temsyrolimus	■	■	■	■	■	■
II linia leczenia (łącznie)	■	■	■	■	■	■
ewerolimus	■	■	■	■	■	■
aktytynib	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
kabozantynib	■	■	■	■	■	■
pazopanib	■	■	■	■	■	■

AXI – aktytynib; PEM – pembrolizumab.

z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez progresji (dlatego pacjenci stosujący wnioskowaną terapię będą średnio leczeni dłużej niż pacjenci stosujący inną terapię I linii leczenia RCC). Tym samym mniejsza liczba pacjentów przejdzie na II linię leczenia we wnioskowanym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wykazała, że pozytywna decyzja o objęciu preparatu leku Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wprowadzenie wnioskowanej refundacji jest zasadne, gdyż przyczyni się do znacznego zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerki i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że nowa opcja terapeutyczna, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby.

6 Aneks 1 – odsetki pacjentów leczonych I rzutu w kolejnych miesiącach po włączeniu

Tab. 48. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach po włączeniu.

Miesiąc od włączenia	Odsetek leczonych pacjentów										
	Populacja ogólna			Rokowanie korzystne			Rokowanie pośrednie			Rokowanie niekorzystne	
	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	TEM	PEM+AXI
0											
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											

Miesiąc od włączenia	Odsetek leczonych pacjentów											
	Populacja ogólna			Rokowanie korzystne			Rokowanie pośrednie			Rokowanie niekorzystne		
	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	TEM	PEM+AXI	
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												

Miesiąc od włączenia	Odsetek leczonych pacjentów											
	Populacja ogólna			Rokowanie korzystne			Rokowanie pośrednie			Rokowanie niekorzystne		
	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	TEM	PEM+AXI	
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												

Miesiąc od włączenia	Odsetek leczonych pacjentów										
	Populacja ogólna			Rokowanie korzystne			Rokowanie pośrednie			Rokowanie niekorzystne	
	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	TEM	PEM+AXI
64	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AXI – aksytynib; PAZ – pazopanib, PEM – pembrolizumab; SUN – sunitynib; TEM – temsyrolimus.

7 Aneks 2 – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2019 r.

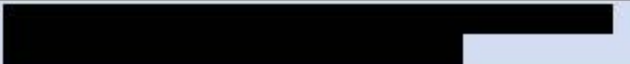

Tab. 49. Wartość kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2019 r. – dane NFZ.




Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN
pembrolizumab	Keytruda	100	05901549325126	1 868,96	12 953 231,92	█	█
	Keytruda	50	05901549325003	664,57	2 305 258,42	█	█
aksytynib	Inlyta	1	05909991004439	276,30	558 882,94	█	2 022,71
	Inlyta	5	05909991004460	283,48	2 866 823,64	█	10 112,89
kabozantynib	Cabometyx	20	03582186003947	44,80	637 053,30	█	14 219,94
	Cabometyx	40	03582186003954	97,40	1 370 776,91	█	14 073,68
	Cabometyx	60	03582186003961	172,97	2 416 513,04	█	13 970,98
ewerolimus	Afinitor	10	05909990711598	207,43	2 121 692,16	█	10 228,32
	Afinitor	5	05909990711567	86,00	579 790,20	█	6 741,74
	Everolimus Accord	10	05909991383596	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Accord	2,5	05909991383480	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Accord	5	05909991383565	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Stada	10	05909991372538	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Stada	10	05909991372545	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Stada	5	05909991372514	0,00	0,00	█	0,00
	Everolimus Stada	5	05909991372521	0,00	0,00	█	0,00
niwolumab	Opdivo	100	05909991220518	4 945,52	19 904 674,56	█	4 024,79
	Opdivo	40	05909991220501	3 209,29	5 166 919,68	█	1 609,99
pazopanib	Votrient	200	05909990764877	360,80	727 680,60	█	2 016,85
	Votrient	200	05909990764884	4,07	24 882,48	█	6 118,64

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN
	Votrient	400	05909990764891	757,60	3 090 385,20	■	4 079,18
	Votrient	400	05909990764907	532,03	4 339 766,67	■	8 156,94
sunitinib	Sutent	12,5	05909990079377	717,04	2 102 028,03	■	2 931,55
	Sutent	25	05909990079384	619,18	3 630 032,48	■	5 862,64
	Sutent	50	05909990079391	773,25	9 158 782,29	■	11 844,53
temsirolimus	Torisel	30	05909990080663	440,40	324 619,44	■	737,10



NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

8 Aneks 3 – zestawienie badań wykonywanych w ramach programów lekowych

<p>„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”</p>	
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem, aksytynibem, ewerolimusem, kabozantynibem i niwolumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenie stężenia mocznika (nie dotyczy kabozantynibu); 5) oznaczenia stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu); 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy ewerolimusu i temsyrolimusu); 11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 12) oznaczenie białka w moczu - dla aksytynibu i kabozantynibu; 13) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej - dla niwolumabu; 14) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) - dla niwolumabu; 15) oznaczenie przeciwciał anty HCV - dla niwolumabu; 16) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 17) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 18) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej; 	

<p>„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”</p>	
<p>19) badanie RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 20) badanie KT lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów); 21) elektrokardiogram (EKG); 19) pomiar ciśnienia tętniczego; 22) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>	
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenia raka nerkowokomórkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie liczby płytek krwi; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej; 8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) oznaczenie poziomu glukozy; 11) oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej; 12) oznaczenie poziomu cholesterolu; 13) oznaczenie poziomu trójglicerydów; 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej; 16) badanie RTG klatki piersiowej, gdy zmiany w klatce piersiowej są możliwe do oceny tą metodą; 	

„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”	[REDACTED]
<p>17) badanie KT lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów).</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie liczby płytek krwi - dla temsyrolimusu; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu); 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) - dla aksytynibu, kabozantynibu i niwolumabu; 11) oznaczenie białka w moczu - dla aksytynibu i kabozantynibu; 12) oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów - dla temsyrolimusu; 13) elektrokardiogram (EKG) - dla aksytynibu, temsyrolimusu i kabozantynibu. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 6 tygodni - w przypadku leczenia sunitynibem; 2) co 4 tygodnie - w przypadku leczenia sorafenibem, aksytynibem, ewerolimusem, temsyrolimusem, kabozantynibem i niwolumabem; 3) w 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia pazopanibem; 4) dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia pazopanibem dla oznaczeń określonych w punktach 4, 6, 7. 	[REDACTED]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[REDACTED]

<p>„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”</p>	
<p>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) elektrokardiogram (EKG) - w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, ewerolimusu i sunitynibu; 4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż co 12 tygodni; 2) przed zakończeniem:</p> <p>a) co drugiego kursu leczenia - w przypadku sunitynibu, b) co trzeciego kursu leczenia - w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu; 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.</p>	

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych.	6
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.	8
Tab. 3. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.	8
Tab. 4. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+).	11
Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	12
Tab. 6. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	14
Tab. 7. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).	15
Tab. 8. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie. ..	16
Tab. 9. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	17
Tab. 10. Liczba pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki stosujących leczenie I linii w ramach programu lekowego B.10.	18
Tab. 11. Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych wg skali IMDC.	20
Tab. 12. Odsetek pacjentów stosujących terapię I rzutu.	20
Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy zamienią stosowaną terapię na pembrolizumab + aktyty nib (przy hipotetycznej dostępności pembrolizumabu).	20
Tab. 14. Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach analizy.	21
Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.	21
Tab. 16. Mediana czasu leczenia terapiami – dane z badania KEYNOTE-426.	22
Tab. 17. Średni czas leczenia terapiami w programie lekowym B.10 – dane ankietowe. ...	23
Tab. 18. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu – dane ankietowe.	24
Tab. 19. Sposób dawkowania oraz odsetek pacjentów stosujących daną prezentację leku wśród pacjentów stosujących daną substancję uwzględnione w niniejszej analizie.	24
Tab. 20. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu wnioskowanej terapii – dane ankietowe.	26
Tab. 21. Koszty opakowań leków uwzględnionych w niniejszej analizie.	27
Tab. 22. Miesięczne koszty leczenia w terapiach uwzględnionych w niniejszej analizie.	28
Tab. 23. Koszty podania leków.	29
Tab. 24. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym.	29
Tab. 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie.	30

Tab. 26. Koszt leczenia biegunki i neutropenii.	31
Tab. 27. Koszt leczenia hiperglikemii.	32
Tab. 28. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.	32
Tab. 29. Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy.	32
Tab. 30. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta.	33
Tab. 31. Szacowany odsetek przejścia rynku poszczególnych terapii I rzutu przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem – wariant minimalny.	33
Tab. 32. Szacowany odsetek przejścia rynku poszczególnych terapii I rzutu przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem – wariant maksymalny.	34
Tab. 33. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.	35
Tab. 34. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.	35
Tab. 35. Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach.	39
Tab. 36. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2019 r.	39
Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ogólna...	41
Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja rokowania korzystnego.	44
Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.	47
Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja ogólna.	50
Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja rokowania korzystnego.	53
Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.	56
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja ogólna...	59
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja rokowania korzystnego.	62
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego.	65
Tab. 46. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.	67
Tab. 47. Liczba pacjentów leczonych daną terapią na zakończenie horyzontu niniejszej analizy – wariant podstawowy.	67
Tab. 48. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach po włączeniu.	72
Tab. 49. Wartość kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2019 r. – dane NFZ.	76

Bibliografia

- AE Keytruda 2020** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD Keytruda 2020** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- ASCO 2019** ASCO. Cancer.Net. Kidney Cancer: Introduction. 2019. <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction>; ostatni dostęp: 2020.03.10.
- Bharthuar 2012** Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. South Asian J Cancer. 2012;1(1):30-35.
- BIA Keytruda 2018** HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie nieptaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
- ChPL Afinitor** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Afinitor®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Cabometyx** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Inlyta** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Inlyta®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Keytruda** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2019.04.12.
- ChPL Opdivo** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opdivo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Sutent** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sutent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Torisel** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Torisel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- ChPL Votrient** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Votrient®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
- dane NFZ 2018** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem

	<p>kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - marzec 2018 r.</p>
Donizy 2015	<p>Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. <i>Anticancer Res.</i> 35(1):351-358.</p>
GUS	<p>Główny Urząd Statystyczny. Informacje o sytuacji społeczno-gospodarczej. Biuletyn Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych. Kategoria zdrowie. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoleczno-gospodarczej/, ostatni dostęp: 2020.01.14.</p>
KRN	<p>Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/, ostatni dostęp: 2020.01.21.</p>
Ługowska 2012	<p>Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research.</i> 2012;2:41-47.</p>
Obwieszczenie MZ	<p>Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r, ostatni dostęp: 2020.03.19.</p>
Paczkowska 2014	<p>Paczkowska A. Badania farmakoeconomiczne – subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Poznań 2014.</p>
Program Polityki Zdrowotnej	<p>Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.</p>
Rini 2019	<p>Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.</p>
Rozporządzenie MZ 2012	<p>Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</p>
Sprawozdanie NFZ 2018	<p>Uchwała 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.</p>
Sprawozdanie NFZ 2019	<p>Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.</p>
Uchwała Rady NFZ	<p>Uchwała 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.</p>
zarządzenie Prezesa NFZ	<p>Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-</p>

prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752018dgl-tekst-
ujednolicony,7062.html, ostatni dostęp: 2019.12.18.