

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TRZECIEJ LINII LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 29 października 2021 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]



Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	22
1.4. Założenia analizy.....	23
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	26
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	26
2.2. Forma analizy.....	27
2.3. Perspektywa analizy.....	27
2.4. Horyzont czasowy	27
2.5. Populacja docelowa.....	28
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	40
2.7. Dawkowanie	41
2.8. Czas trwania leczenia.....	41
2.9. Przeżycie całkowite pacjentów	42
2.10. Koszty.....	43
2.11. Analiza wrażliwości.....	44
3. WYNIKI ANALIZY	46
3.1. Populacja docelowa.....	46
3.2. Scenariusz istniejący	47
3.3. Scenariusz nowy	47
3.4. Wydatki inkrementalne	49
3.5. Podsumowanie.....	50
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	51
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	51
5. PODSUMOWANIE.....	53
6. WNIOSKI	55
7. OGRANICZENIA.....	56

8. DYSKUSJA	57
9. BIBLIOGRAFIA	59
10. SPIS ELEMENTÓW.....	62
10.1. Spis tabel.....	62
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	64
ANEKS A.	66
A.1. Wyniki analizy – perspektywa NFZ + pacjent	66
A.2. Analiza wrażliwości.....	69

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AXI	Aksytynib (<i>Axitinib</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EVE	Ewerolimus
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNα	Interferon alfa
IPI	Ipilimumab
KAB	Kabozantynib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PAZ	Pazopanib
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal-Cell Carcinoma</i>)

	
SOR	Sorafenib
SUN	Sunitynib
TEMS	Temsirolimus
TTD	Czas trwania terapii (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego niwolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

■ Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Liczebność populacji docelowej wyznaczono oparciu o historyczne dane dotyczące pacjentów leczonych w programie lekowym B.10 zaczerpnięte ze Statystyk NFZ, badania rejestracyjne dla poszczególnych substancji dostępnych w ramach programu lekowego B.10 (zgodnie z ChPL) oraz Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie okresowych sprawozdań z działalności NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że niwolumab będzie finansowany w ramach programu lekowego. Ze względu na niewielkie różnice w wynikach z perspektywy płatnika publicznego i łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w aneksie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (NIV), koszty podania, koszt monitorowania terapii, koszty BSC, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji choroby i koszty opieki paliatywnej.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Opdivo® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że NIV będzie finansowany w leczeniu raka nerkowokomórkowego w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych

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

Wyniki

Populacja

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

[Redacted text]

Scenariusz nowy

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

Wnioski końcowe

[Redacted text]



1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego niwolumab (Opdivo®) w leczeniu trzeciej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*).

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie pacjenci z rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, które obejmuje leczenie przy wykorzystaniu 8 substancji czynnych: ewerolimus (EVE), sorafenibu (SOR), sunitynibu (SUN), pazopanibu (PAZ), aksytynibu (AXI), niwolumabu (NIV), temsyrolimus (TEMS) oraz kabozantynibu (KAB) [2]. Spośród nich sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib i kabozantynib to terapie celowane na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF).

Według danych NFZ najczęściej stosowaną terapią raka nerki w ramach programu lekowego jest sunitynib (w 2020 roku otrzymało go 1180 pacjentów), natomiast najrzadziej stosowany jest sorafenib (w 2020 roku otrzymało go 27 pacjentów). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10: "Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)" w poszczególnych latach

Substancja czynna	2018	2019	2020	I połowa 2021
Ewerolimus	261	102	57	31
Sorafenib	68	43	27	20
Sunitynib	1105	1191	1180	946
Pazopanib	702	730	717	525
Aksytynib	325	188	118	78

Substancja czynna	2018	2019	2020	I połowa 2021
Niwolumab	113	337	446	381
Temsylolimus	174	210	189	109
Kabozantynib	161	319	356	215

Żaden z wymienionych leków nie jest refundowany w populacji docelowej niniejszej analizy, tj. u dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Aktualnie dostępne substancje w leczeniu zaawansowanego RCC obejmują trzy linie leczenia. W ramach pierwszej linii leczenia możliwe jest zastosowanie TEMS (tylko w przypadku niekorzystnego rokowania) oraz SUN i PAZ (terapię anty-VEGF). Ponadto do połowy 2019 roku możliwe było również leczenie z zastosowaniem interferonu alfa (IFN α) finansowanego w ramach chemioterapii. Substancje, które można stosować w ramach drugiej linii leczenia to SOR, PAZ, AXI (po wcześniejszym stosowaniu interferonu alfa) oraz EVE, AXI, KAB, NIV (po wcześniejszym stosowaniu SUN lub PAZ). Ponadto w przypadku zastosowania interferonu alfa i SOR, PAZ lub AXI w drugiej linii, w ramach trzeciej linii można zastosować EVE, NIV lub KAB. Szczegółowe schematy leczenia pacjentów z rakiem nerki w pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Ścieżki leczenia zaawansowanego RCC

Pierwsza linia	Druga linia	Trzecia linia
IFN α	SOR	NIV
		EVE
		KAB
	PAZ	NIV
		EVE
		KAB
		KAB
SUN	AXI	NIV
	KAB	NIV
	NIV	–
	EVE	–
PAZ	AXI	NIV
	KAB	NIV
	NIV	–
	EVE	–

Pierwsza linia	Druga linia	Trzecia linia
TEMS	–	–

Pogrubioną czcionką i kolorem szarym zaznaczono możliwe ścieżki leczenia w przypadku objęcia refundacją NIV w populacji docelowej niniejszej analizy

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5.

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	■

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (por. rozdz. 1.2.2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 1.1).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wynoszą ■

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Kategoria	Wydatki w 2021 roku
Leki (NIV)	■
Podanie (NIV)	■
Monitorowanie w programie lekowym	■
BSC	■
Leczenie po progresji choroby	■
Leczenie działań niepożądanych	■
Opieka paliatywna	■

Kategoria	Wydatki w 2021 roku
Wydatki całkowite	██████████

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

- B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34);
- B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);
- B.100 Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

NIV w programie B.59 jest refundowany od lipca 2016 roku, w programie B.52 od września 2019 roku. W pozostałych programach finansowanie rozpoczęto w maju 2018 roku. Na podstawie dostępnych danych NFZ [3, 4] w 2020 roku NIV było leczonych 2 397 pacjentów oraz 2 138 pacjentów w I półroczu 2021 roku. (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych NIV w 2020 r.	Liczba pacjentów leczonych NIV w I poł. 2021 r.
B.6	930	760
B.10	446	381
B.52	243	151
B.59	731	806
B.100	47	40
Razem	2 397	2 138

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5] niwolumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,

- w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych,
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
- w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów,
- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem,
- w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie zaczerpnięto z:

- analizy wpływu na budżet „Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [6] (stan na rok 2019),
- analizy wpływu na budżet „Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca”, ocenianej przez AOTMiT [7] (stan na rok 2020),
- odnalezionych danych epidemiologicznych dla wskazań nieuwzględnionych w powyższych analizach.

1.2.4.1. WSKAZANIA UWZGLĘDNIONE WE WCZEŚNIEJ OCENIANYCH ANALIZACH WPŁYWU NA BUDŻET

W poniższej tabeli zestawiono liczebności populacji określone na podstawie wcześniej ocenianych analiz wpływu na budżet dla NIV [8, 9] (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie – dane z wcześniejszych analiz dla NIV

Wskazanie	Liczba pacjentów	Źródło
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730	
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365	
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii)	4 699	
Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	■	
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699	
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	742	[8, 9]
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	59	
Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	180	
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190	

1.2.4.2. RAK PRZEŁYKU

Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem przełyku (kod wg klasyfikacji ICD-10: C15) zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór przełyku w latach 1999-2018 [10]. W celu uwzględnienia populacji dorosłych pacjentów (zgodnie ze wskazaniem dla NIV) założono, że liczba nowych przypadków odpowiadać będzie zapadalności z KRN dla osób w wieku 15 lat i powyżej. Założenie wynika ze sposobu raportowania danych w bazie KRN. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2021-2022. W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań w ostatnich latach (2016-2018) oraz prognozę (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznanych raka przełyku (C15)	1489	1403	1468	1413	1423	1432	1442
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

Dalsze oszacowanie przeprowadzono zgodnie z metodyką przyjętą w raporcie NICE z 2021 roku dla NIV w leczeniu uprzednio leczonego nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka przełyku (TA707) [11]. W kolejnym kroku niezbędne było określenie:

- odsetka osób z nieoperacyjnym zaawansowanym stadium choroby I-IVA,
- odsetka osób w stadium IVB choroby,
- odsetka osób z resekcyjnym stadium choroby I – IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej,
- odsetka osób z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym,
- odsetka osób, u których zastosowano chemioterapię w I linii,
- odsetka osób, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w pierwszej linii leczenia zastosowana została chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Rozkład pacjentów ze względu na wymienione wyżej kryteria, określono w oparciu o wspomniany raport NICE [11] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem przełyku

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I-IVA w momencie diagnozy	62%

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym stadium choroby I-IVA w momencie diagnozy	3%
Odsetek pacjentów w stadium choroby IVB w momencie diagnozy	35%
Odsetek pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I do IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej	44%
Odsetek pacjentów z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym	31,5%
Odsetek pacjentów, u których zastosowano chemioterapię w I linii	69,9%
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii	41,5%

Źródło: raport NICE [11]

W poniższej tabeli (Tabela 9) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem przełyku kwalifikujących się do leczenia NIV w monoterapii zgodnie z zapisem ChPL [5]. Potencjalna liczba osób kwalifikująca się do leczenia wyniesie 86 w 2022 roku.

Tabela 9. Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba nowych rozpoznań raka przełyku (C15) – 2022 r.	1442	Tabela 7
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I-IVA w momencie diagnozy (A)	894	62% z 1442
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym stadium choroby I-IVA (B)	43	3% z 1442
Liczba pacjentów w stadium choroby IVB (C)	505	35% z 1442
Liczba wszystkich pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (D)	548	B + C
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I do IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej (E)	393	44% z 894
Liczba wszystkich pacjentów z nawracającą i nieoperacyjną zaawansowaną postacią choroby	941	D + E
Liczba pacjentów z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym	297	31,5% z 941
Liczba pacjentów, u których zastosowano chemioterapię w I linii	207	69,9% z 297
Liczba pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii	86	41,5% z 207

Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej

Ze względu na możliwość stosowania NIV w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii, niezbędne było określenie odsetka pacjentów z postacią resekcyjną choroby oraz z brakiem całkowitej odpowiedzi patologicznej po zastosowanej chemioradioterapii. W celu wyznaczenia tych odsetków skorzystano z publikacji Murphy 2017 [12] (publikacja cytowana w

badaniu rejestracyjnym dla NIV – CheckMate 577 [13]), Cheedella 2013 [14] oraz z raportu NICE z dla NIV w leczeniu uprzednio leczonego nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka przełyku (TA707) [11].

Zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym wyżej dla populacji pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku, 941 pacjentów spośród 1442 nowodiagnozowanych stanowią pacjenci w nieoperacyjnym stadium choroby (por. Tabela 9). W konsekwencji przyjęto, że pozostali, tj. 501 pacjentów, stanowią będą roczną liczbę pacjentów z resekcyjnym rakiem przełyku. W konsekwencji założono, że u 501 pacjentów rocznie zostanie zastosowany zabieg operacyjny połączony z chemioterapią (neo-)adjuwantową.

Ponadto odsetek pacjentów z chorobą resztkową (tj. z brakiem całkowitej odpowiedzi patologicznej) określono na podstawie badań Murphy 2017 oraz Cheedella 2013 (odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną wynosiły w tych badaniach odpowiednio 23,93% oraz 24,3%).

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po chemioradioterapii

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba pacjentów z rakiem przełyku, u których zostanie zastosowany zabieg operacyjny	501	1442 – 941 (Tabela 9)
Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią po zastosowanej chemioradioterapii	121	24% ^a z 501
Liczba pacjentów, u których można zastosować leczenie NIV ^b	384	Różnica powyższych wartości

a) średnia ważona odsetka całkowitej odpowiedzi patologicznej i całkowitej liczby populacji – Blum Murphy 2017 (N=911, całkowita odpowiedź patologiczna 23,93%), Cheedella 2013 (N=284, całkowita odpowiedź patologiczna 24,3%)

1.2.4.3. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

Potencjalną liczbę pacjentów chorych na nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u których możliwe jest zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia, wyznaczono w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności (kod wg klasyfikacji ICD-10: C45) w latach 1999-2018 [10]. Ze względu na sposób raportowania danych uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, jednak ze względu na wyższą i przeważającą zapadalność na międzybłoniaka opłucnej w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2021-2022 (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczba nowych zachorowań na międzybłoniaka płucnej w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań międzybłoniaka płucnej (C45)	317	326	272	352	363	375	387
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

W oparciu o analizę złożoną w NICE dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z noworozpoznany międzybłoniakiem płucnej [15], odnaleziono badanie retrospektywne Bass 2020 [16], przeprowadzone wśród pacjentów z noworozpoznany międzybłoniakiem płucnej w Anglii w latach 2013-2017, na podstawie którego określono odsetek pacjentów z postacią operacyjną choroby w momencie rozpoznania. Odsetek ten wynosił 6,5%. Wartość ta jest zbliżona do odsetka z publikacji Krzakowski 2010 [17], w której wskazano, że niespełna 10% chorych w chwili rozpoznania choroby kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego.

Potencjalna liczba pacjentów z nieoperacyjną postacią międzybłoniaka płucnej, u której zastosować można niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem wynosić będzie 351 osób w 2021 roku oraz 362 osoby w 2022 roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: międzybłoniak płucnej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych rozpoznań międzybłoniaka płucnej (C45)	387	KRN – prognoza
Odsetek pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby	93,5%	Analiza NICE dla NIV+IPI [15], Baas2020 [16]
Liczba pacjentów z nieoperacyjną postacią międzybłoniaka płucnej	362	

1.2.4.4. RAK JELITA GRUBEGO

Na podstawie danych KRN liczbę chorych na raka jelita grubego w 2022 roku określono na 20 699 osoby. Przyjęto, że pacjenci po wcześniejszej chemioterapii to pacjenci nieoperacyjni, u których występuje zaawansowana postać choroby. Korzystając z danych przedstawionych w analizie wpływu na budżet dla leku Erbitux [18] przyjęto, że 24,8% pacjentów z CRC to pacjenci zdiagnozowani w stadium IV, z kolei u 31,2% zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach wystąpi nawrót do stadium IV. Ponadto w obliczeniach uwzględniono, że 65% spośród wszystkich pacjentów w stadium IV kwalifikuje się do pierwszej linii leczenia systemowego. Dodatkowo, w oszacowaniach konserwatywnie założono, że 100% pacjentów otrzyma terapię skojarzoną fluoropirymidyną. Odsetek pacjentów z dMMR/MSI-H ustalono na podstawie danych z publikacji Venderbosch 2014 [19] na poziomie 5,0%. Ostatecznie liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub

z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, oszacowano na 324 osoby.

Tabela 13.
Oszacowanie liczebności populacji chorych na mCRC z dMMR/MSI-H

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów
Liczba chorych na raka jelita grubego – prognoza na 2022 rok	-	20 699 ^a
Pacjenci zdiagnozowani w stadium IV	24,8% ^b	5 133
Pacjenci z nawrotem ze stadium I-III do stadium IV	31,2% ^b *(1-24,8%)	4 856
Pacjenci kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	65,0% ^b	6 493
Pacjenci otrzymujący terapię skojarzoną fluoropirymidyną	100,0% ^c	6 493
Pacjenci z dMMR/MSI-H	5,0%^d	324

a) Prognoza na podstawie danych KRN [10]

b) Analiza Erbitux 2020 [18]

c) Założenie

d) Dane na podstawie publikacji Venderbosch 2014 [19]

1.2.4.5. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY – PIERWSZA LINIA

Liczebność populacji pacjentów w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [6]. Zgodnie z ChPL niwolumab może być również stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w powyższej populacji oraz w populacji pacjentów w rokowaniu korzystnym.

W powyższej analizie określono liczbę dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym, u których może być zastosowany niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii.

(Tabela 14).

Tabela 14.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany RCC, pierwsza linia

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim przyjmująca SUN	■
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym przyjmująca SUN	■
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim przyjmująca PAZ	■
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym przyjmująca PAZ	■
Liczba pacjentów z rokowaniem niekorzystnym przyjmująca TEMS	■
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim poza programem lekowym (bez nefrektomii)	■
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym poza programem lekowym (bez nefrektomii)	■
Suma	■

1.2.4.6. PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentów, u których może być zastosowany NIV w poszczególnych populacjach (Tabela 15).

Tabela 15.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie

Wskazanie	Liczba pacjentów	
Czerniak	Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730
	Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii)	4 699
	Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	■
Rak nerkowokomórkowy	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (w tym leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem)	■
Chłoniak Hodgkina	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	59
Rak głowy i szyi	Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	180
Rak urotelialny	Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190

	Wskazanie	Liczba pacjentów
Rak przełyku	Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku	86
	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej	384
Międzybłoniak opłucnej	Pierwsza linia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	362
Rak jelita grubego	Rak jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	324
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których NIV może być zastosowany		■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

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

- B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34);
- B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);
- B.100 Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

W analizie założono, że preparat Opdivo® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anty-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [20] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla NIV jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

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

Nazwa grupy limitowej 1144.0, Niwolumab, do której należy NIV, nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że NIV we wnioskowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab. Przyjęcie powyższego

założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych [2]. Jednocześnie każda z przedstawionych substancji finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tabela 16).

Tabela 16.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50; B.116.; B.120.
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.
Cetuksymab	1057.0, Cetuximab	B.4.; B.52.
Dazatynib	1059.0, Dazatynib	B.14.; B.65.
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.; B.127.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Lenalidomid	1120.0, Lenalidomid	B.54.; B.84.
Niwolumab	1144.0, Niwolumab	B.6.; B.10.; B.52.; B.59; B.100.
Rytuksymab	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.75.
Sorafenib	1078.0, Sorafenib	B.3.; B.5.; B.10.; B.119.
Sunitynib	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.8.; B.10.; B.53.

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. budget impact analysis) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2022 roku refundacja NIV w leczeniu raka nerkowokomórkowego (RCC) odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego.

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla NIV (scenariusz nowy). Obliczenia przeprowadzono również z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia,

NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki i wyroby medyczne. Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnice w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anty-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o historyczne dane dotyczące pacjentów leczonych w programie lekowym B.10 zaczerpnięte ze Statystyk NFZ [21], badania rejestracyjne dla poszczególnych substancji dostępnych w ramach programu lekowego B.10. (zgodnie z ChPL) oraz Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie okresowych sprawozdań z działalności NFZ. Szczegółowe założenia oraz kolejne kroki oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5 niniejszej analizy.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci stosują BSC. W scenariuszu nowym ze względu na brak alternatywnych opcji aktywnego leczenia założono 100% rozpowszechnienie NIV.

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn. w danym roku co 4 tygodnie leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów, tak aby sumarycznie w ciągu roku osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku.

Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej w zakresie prawdopodobieństw pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon (prawdopodobieństwa uwzględniają korektę połowy cyklu). Uwzględniono koszty leków (NIV), podania, monitorowania terapii, BSC, leczenia po progresji choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej. Cenę zbytu netto preparatu Opdivo® uzyskano od Wnioskodawcy. Pozostałe koszty wyznaczono na podstawie danych NFZ zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. [REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 17) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 17.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencja	
Dane populacyjne	Liczba pacjentów leczonych w programie B.10 w drugiej linii RCC	Prognoza logarytmiczna na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ i Uchwały Prezesa NFZ na lata 2016-2020 – rozdz. 2.5.2, Tabela 19	[4, 21]

Parametr	Źródło	Referencja
Udziały pacjentów leczonych AXI lub KAB w drugiej linii	Statystyki NFZ – rozdz. 2.5.3, Tabela 21	
Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB	Statystyki NFZ – rozdz. 2.5.4, Tabela 26	[21]
Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia	Statystyki NFZ – rozdz. 2.5.5, Tabela 30	
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV	Założenie	-
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie NIV w scenariuszu nowym	Założenie
	Dawkowanie NIV	ChPL
Zużycie zasobów	Czas trwania leczenia	Analiza ekonomiczna
	Leki	Dane dostarczone przez Zamawiającego
Koszty	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla Opdivo® w leczeniu trzeciej linii zaawansowanego RCC.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2022 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na 4 tygodnie.
3. Określono rozpowszechnienie NIV i BSC w populacji docelowej przy założeniu, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosować będą BSC, a w nowym wszyscy zastosują NIV.
4. Określono schematy dawkowania i jednostkowe koszty NIV. Uwzględniono również koszty podania leków, monitorowania terapii, BSC, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji i koszty opieki paliatywnej.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem NIV, BSC oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej, dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w czasie pomiędzy stanami „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2022–2023:
7. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania NIV ze środków publicznych.
8. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV ze środków publicznych.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną

cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [23], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Finansowanie NIV odbywać się będzie w ramach programu lekowego, zatem nie będzie generować kosztów dla pacjentów. Współpłacenie pacjentów dotyczyć będzie natomiast leków stosowanych w ramach BSC. Ze względu na minimalne różnice w kosztach z obu perspektyw, wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1).

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że NIV będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [24] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [20], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

2.5.1. Wprowadzenie

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anti-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie historycznych danych dotyczących pacjentów leczonych w programie lekowym B.10 zaczerpniętych ze Statystyk NFZ [21], badań klinicznych pochodzących z ChPL dla poszczególnych substancji dostępnych w ramach wskazanego programu lekowego oraz Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie okresowych sprawozdań z działalności NFZ.

Obecnie w terapii zaawansowanego RCC finansowana jest terapia z użyciem SUN, SOR, PAZ, AXI, EVE, KAB, NIV oraz TEMS. Żadne z wymienionych leków nie są refundowane w populacji docelowej.

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów stosujących w pierwszej i drugiej linii terapii anti-VEGF, a więc pacjentów, którzy w pierwszej linii zastosowali SUN lub PAZ, a następnie w drugiej linii – AXI lub KAB. W konsekwencji w celu oszacowania liczebności populacji konieczne było przeprowadzenie prognozy liczby pacjentów leczonych AXI lub KAB stosowanych w drugiej linii leczenia po terapii anti-VEGF, a następnie określenie odsetków pacjentów, którzy rozpoczną leczenie NIV w trzeciej linii po tych lekach. Prognozę przeprowadzono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie B.10 za lata 2016-2020. Biorąc pod uwagę fakt, że w maju 2018 r. nastąpiło poszerzenie programu o NIV i KAB (stosowane w drugiej linii leczenia), które miało istotny wpływ na udziały leków w drugiej linii, w tym liczbę pacjentów leczonych AXI, odstąpiono od przeprowadzenia prognozy pojedynczo dla AXI i KAB. W konsekwencji najpierw przeprowadzono prognozę całkowitej liczby pacjentów leczonych w drugiej linii, a następnie przyjęto założenia odnośnie do udziałów poszczególnych leków w drugiej linii, w szczególności AXI i KAB.

W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w następujących krokach:

1. Przeprowadzono prognozę liczby pacjentów w drugiej linii.
2. Określono udziały pacjentów leczonych AXI lub KAB w drugiej linii.
3. Określono odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB.
4. Określono odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia.
5. Określono odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV.

W celu określenia liczby pacjentów leczonych w drugiej linii RCC w programie B.10. uwzględniono liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach z zastosowaniem EVE, AXI, KAB i NIV. Leki te mogą zostać zastosowane jako druga linia leczenia po SUN i PAZ (por. Tabela 2). Niemniej jednak mogą być one zastosowane również w ramach innych ścieżek, w przypadku zastosowania w pierwszej linii IFN α , tj.:

- AXI może być zastosowany jako druga linia po IFN α ,
- KAB może być zastosowany jak trzecia linia po INF α w pierwszej linii i SOR, AXI lub PAZ w drugiej linii,
- NIV i EVE mogą być zastosowane jako trzecia linia po INF α w pierwszej linii i SOR lub PAZ w drugiej linii.

W konsekwencji uzyskana liczebność populacji docelowej może być przeszacowana, co stanowi podejście konserwatywne. Niemniej jednak ewentualne przeszacowanie jest niewielkie, jako że:

- cytokiny (w tym IFN α) nie są już praktycznie stosowane wśród pacjentów z RCC [25], a od lipca 2019 roku IFN α jest niedostępny dla pacjentów [26],
- w latach 2016-2017 IFN α w RCC stosowało odpowiednio 385 i 275 pacjentów [27], przy czym:
 - biorąc pod uwagę ogólnie sformułowane wskazanie refundacyjne dla IFN α (C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej [28]) oraz wskazanie rejestracyjne (zaawansowane stadium raka nerki) [29] liczba ta najpewniej obejmowała również pacjentów, którzy nie spełniali kryterium kwalifikacji do programu B.10. w ramach kolejnej linii leczenia,
 - w ramach drugiej linii po IFN α oprócz AXI dostępne były/są również PAZ i SOR.

W kolejnych podrozdziałach opisano kolejne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej. Przyjęto przy tym uproszczającą terminologię, tj. pacjentów leczonych EVE, AXI, KAB i NIV określono jako pacjentów leczonych w ramach drugiej linii. W świetle powyższych spostrzeżeń, w rzeczywistości część z tych pacjentów stanowi drugą lub trzecią linię po IFN α , jednak ich liczba jest niewielka.

2.5.2. Liczba pacjentów leczonych w programie B.10 w drugiej linii RCC

Na podstawie danych historycznych dotyczących liczby pacjentów przyjmujących substancje dostępne w drugiej linii leczenia RCC w ramach programu lekowego B.10 za lata 2016-2020 (Tabela 18) przeprowadzono prognozę logarytmiczną liczby leczonych pacjentów na kolejne lata, 2021-2023. W tym celu wykorzystano dane pochodzące ze Statystyk NFZ.

Tabela 18.
Liczba pacjentów przyjmujących leki w ramach drugiej linii w programie lekowym B.10 od 2016 roku

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020	I poł. 2021 ^a
EVE	460	405	260	101	57	31
AXI	270	332	325	188	118	78

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020	I poł. 2021 ^a
KAB	0	0	163	319	354	215
NIV	0	0	113	335	444	381
Suma	730	737	861	943	973	705

a) Liczba pacjentów przyjmująca poszczególne leki w ramach PL B.10 – Uchwała Rady NFZ 26/2021/IV za II kwartał 2021 r.[4]

Dane za lata 2016-2020 dostępne były w ramach Statystyk NFZ. Dane za I połowę 2021 roku pozyskano z Uchwały Nr 26/2021/IV Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2021 r. Potencjalna liczba pacjentów leczonych EVE, AXI, KAB oraz NIV (substancje dostępne w ramach drugiej linii leczenia raka nerki) w latach 2021-2023 wynosić będzie odpowiednio 986, 1012, i 1034 osób. Szczegóły oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Prognoza liczby pacjentów leczonych w drugiej linii w programie lekowym B.10 na lata 2021-2023

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów w drugiej linii w programie lekowym B.10	730	737	861	943	973	986	1012	1034
Źródło	Statystyki NFZ (Tabela 18)					Prognoza		

Dodatkowo niezbędne było określenie liczby pacjentów przyjmujących konkretne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.10. W tym celu określono udziały poszczególnych substancji. Udziały te wyznaczono na dwa sposoby: na podstawie udziałów substancji wśród wszystkich pacjentów leczonych w danym roku oraz na podstawie udziałów poszczególnych substancji wśród nowych pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono udziały leków w programie B.10 w drugiej linii w latach 2016-2021.

Tabela 20.
Udziały leków w programie B.10 w drugiej linii

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020	I poł. 2021
EVE	63%	55%	30%	11%	6%	4,4%
AXI	37%	45%	38%	20%	12%	11,1%
KAB	0%	0%	19%	34%	36%	30,5%
NIV	0%	0%	13%	36%	46%	54,0%
Źródło	Statystyki NFZ (Tabela 18)					Uchwała Rady NFZ za II kw. 2021 r. [4]

Biorąc pod uwagę obserwowane trendy w udziałach poszczególnych leków (malejące udziały AXI i EVE i rosnące udziały NIV i KAB) w ramach analizy podstawowej udziały określono na podstawie

przeprowadzonego oszacowania wśród nowych pacjentów na podstawie najbardziej aktualnych danych. Udziały substancji wśród nowych pacjentów ilustrują aktualne preferencje w zakresie wyboru terapii. Ze względu na stabilną obecnie sytuację refundacyjną dostępnych w PL leków, założono, że w kolejnych latach udziały te będą się utrzymywać i kształtować na poziomie odsetka nowych pacjentów w PL z 2020 roku.

Wykorzystano najnowsze dane dotyczące liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w PL w ramach drugiej linii. Liczbę nowych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w ramach programu B.10 odniesiono do sumarycznej liczby nowych pacjentów w programie lekowym w drugiej linii w roku 2020 otrzymując tym samym procentowy udział poszczególnych substancji czynnych. W poniższej tabeli zestawiono prognozowane udziały substancji w programie lekowym B.10 w drugiej linii wykorzystane w ramach analizy podstawowej (Tabela 21).

Tabela 21.
Udziały leków w drugiej linii w ramach programu lekowego B.10 – analiza podstawowa

Substancja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w 2020 r. ^a	Udział
EVE	■	■
AXI	■	■
KAB	■	■
NIV	■	■
Suma	■	■

a) oszacowanie na podstawie danych ze Statystyk NFZ za lata 2019-2020

W ramach analizy wrażliwości udziały substancji wyznaczono w oparciu o liczbę wszystkich pacjentów leczonych w drugiej linii w programie lekowym B.10 oraz przyjmujących poszczególne leki w latach 2016-2021 (por. Tabela 20). [4]. Uwzględniono przy tym udziały leków raportowane w 2021 roku, przyjmując, że sytuacja refundacyjna jest ustabilizowana i pozostanie na poziomie udziałów z 2021 roku. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Udziały leków w drugiej linii w ramach programu lekowego B.10 – analiza wrażliwości (wariant A1)

Substancja	Udział
EVE	4,4%
AXI	11,1%
KAB	30,5%
NIV	54,0%

2.5.3. Udziały pacjentów leczonych AXI lub KAB w drugiej linii

W związku z tym, że do leczenia NIV kwalifikują się tylko pacjenci, u których wcześniej zastosowano terapię anti-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, a oszacowana powyżej (Tabela 20) potencjalna liczba pacjentów mogąca rozpocząć leczenie w programie lekowym B.10 w latach 2022-2023 obejmuje również pacjentów, którzy przyjmować będą w drugiej linii EVE lub NIV, określono prognozowaną liczbę pacjentów przyjmujących AXI lub KAB w ramach leczenia drugiej linii RCC. W tym celu wykorzystano prognozowaną liczbę pacjentów w latach 2022-2023 (Tabela 19) oraz założone udziały substancji w programie lekowym B.10 (Tabela 21, Tabela 22). Prognozowaną liczbę pacjentów przyjmujących AXI oraz KAB przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Liczba pacjentów przyjmująca AXI i KAB w programie B.10 – prognoza

Substancja	2022	2023
Analiza podstawowa		
AXI	■	■
KAB	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)		
AXI	■	■
KAB	■	■

2.5.4. Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB

Ponadto na podstawie danych dostępnych w Statystykach NFZ określono odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie AXI lub KAB w programie lekowym B.10 w latach 2017-2019 (najnowsze dostępne dane). W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby pacjentów przyjmujących wspomniane substancje w poszczególnych latach (Tabela 24) oraz oszacowane liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie tymi substancjami (Tabela 25). Liczby pacjentów przerywających leczenie w poszczególnych latach określono na podstawie zaczerpniętych ze Statystyk NFZ danych o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi lekami dla okresów 2017-2019, 2018-2019 i 2019.

Tabela 24.
Liczba pacjentów stosujących AXI i KAB w programie B.10 – Statystyki NFZ

Substancja	2017	2018	2019	2020
AXI	332	325	188	118
KAB ^a	-	163	319	354

a) substancja refundowana od maja 2018 roku

Tabela 25.
Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w latach 2017-2019

Substancja	2017	2018	2019	Średnia ^a
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) substancja refundowana od maja 2018 roku

Zgodnie z powyższymi danymi średni odsetek pacjentów przerywających leczenie wynosi [Redacted] dla pacjentów przyjmujących AXI oraz [Redacted] dla pacjentów przyjmujących KAB. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w programie B.10

Substancja	2017	2018	2019	Średnia ^a
AXI	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
KAB	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) średni odsetek pacjentów przerywających leczenie w PL w 2017, 2018 i 2019 roku ważony liczbą pacjentów przerywających leczenie w tych samych latach

W kolejnym kroku oszacowano prognozowaną liczbę pacjentów przerywających leczenie w drugiej linii w latach 2022-2023. W tym celu wykorzystano wcześniej oszacowane dane dotyczące prognozy liczby pacjentów przyjmujących poszczególne substancje w kolejnych latach (Tabela 23) oraz odsetki pacjentów przerywających leczenie (Tabela 26). Poniższa tabela (Tabela 27) przedstawia prognozowane liczby pacjentów przerywających leczenie wyznaczone w oparciu o opisane dane.

Tabela 27.
Liczba pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w programie B.10 - prognoza

Substancja	2022	2023
Analiza podstawowa		
AXI	■	■
KAB	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)		
AXI	■	■
KAB	■	■

2.5.5. Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia

W kolejnym kroku określono odsetek pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia spośród pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w drugiej linii. Odsetek ten określono na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów, która przerwała leczenie w programie lekowym B.10. w pierwszej linii oraz liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii. Pierwsza i druga linia w tym przypadku rozumiane były jako odpowiednio pierwsza i druga substancja zastosowana w ramach programu lekowego, co oznacza, że jako pierwszą linię uwzględniono: SUN, PAZ i SOR (w tym również PAZ i SOR stosowane po IFN α , który do 2019 r. był finansowany poza programem lekowym w ramach katalogu chemioterapii), natomiast jako drugą linię uwzględniono: EVE, AXI, KAB i NIV.

Na podstawie danych ze Statystyk NFZ określono liczby pacjentów przerywających leczenie lekami pierwszej linii oraz rozpoczynających leczenie lekami drugiej linii w kolejnych latach, a następnie zestawiono ze sobą te liczby (metodyka analogiczna jak przedstawiona w Tabeli 25), tj. liczbę przerywających pacjentów w danym roku z liczbą nowo rozpoczynających leczenie w kolejnej linii w następnym roku i określono stosowne odsetki. W poniższej tabeli (Tabela 28) przedstawiono liczbę pacjentów, która przerwała leczenia w pierwszej linii w latach 2017, 2018 oraz 2019 (najnowsze dostępne dane). Ponadto w tabeli (Tabela 29) zaprezentowano liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii w latach 2018-2020.

Tabela 28.
Liczba pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii – Statystyki NFZ

Substancja	2017	2018	2019
SUN	■	■	■
PAZ	■	■	■
SOR	■	■	■
Suma	■	■	■

Tabela 29.
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii – Statystyki NFZ

Substancja	2018	2019	2020
EVE	■	■	■
AXI	■	■	■
KAB	■	■	■
NIV	■	■	■
Suma	■	■	■

Na podstawie powyższych danych określono średni odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii i przechodzących na leczenie w drugiej linii w kolejnych latach. ■■■■■

■■■■■ W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące liczby pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii oraz rozpoczynających leczenie w drugiej linii (Tabela 30). W analizie założono, że odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających leczenie w trzeciej linii spośród tych, którzy przerwali leczenie drugiej linii, będzie kształtował się na tym samym poziomie, co odpowiedni odsetek dla pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii i rozpoczynających leczenie w drugiej linii. Przyjęto, że w kolejnych latach utrzyma się on na poziomie ■■■■■, biorąc pod uwagę potencjalne utrzymanie się malejącego trendu, stanowi założenie konserwatywne (Tabela 31).

Tabela 30.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii i rozpoczynających leczenie w drugiej linii

Liczba pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii i rozpoczynających leczenie w drugiej linii
2017	2018	2017/18
■	■	■
2018	2019	2018/19
■	■	■
2019	2020	2019/20
■	■	■

Tabela 31.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w drugiej linii i rozpoczynających leczenie w trzeciej linii

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w drugiej linii i rozpoczynających leczenie w trzeciej linii ^a	■

W powyższych obliczeniach przyjęto uproszczające założenie wynikające z rodzaju dostępnych danych, tj. założono, że pacjent, który przerwie leczenie w danym roku, rozpoczyna leczenie w

kolejnej linii dopiero w roku następnym – przykładowo pacjent przerywający leczenie drugiej linii w 2021 roku rozpoczyna leczenie w ramach trzeciej linii w 2022 roku itd. W rzeczywistej praktyce klinicznej oraz obowiązujących warunkach refundacyjnych pacjenci mogą rozpoczynać leczenie również w tym samym roku w którym doszło do jego przerwania, jednak rzeczywisty i tak dokładny przepływ pacjentów nie jest możliwy do oszacowania w oparciu o dostępne dane.

W oparciu o oszacowaną liczbę pacjentów przerywających leczenie w kolejnych latach (Tabela 27) oraz odsetek pacjentów przerywających leczenie w drugiej linii i rozpoczynających leczenie w trzeciej linii (Tabela 31) określono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii w ramach programu lekowego B.10 w określonym horyzoncie czasowym analizy. Wynik oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Liczba pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia

Substancja	2022	2023
Analiza podstawowa		
AXI	■	■
KAB	■	■
Suma	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)		
AXI	■	■
KAB	■	■
Suma	■	■

Ponadto przetestowano dwa dodatkowe scenariusze w ramach analizy wrażliwości. Wykorzystano w tym celu dane pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych dla AXI i KAB. Uwzględnione badania kliniczne stanowiły badania rejestracyjne dla tych leków i zostały zidentyfikowane w odpowiednich ChPL [30, 31].

W ramach pierwszego wariantu analizy wrażliwości (wariant B1) oszacowano udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia i wpływ tego parametru na liczebność populacji docelowej. W tym celu w badaniach klinicznych poszukiwano danych dotyczących mediany przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz mediany czasu trwania leczenia. Wykorzystując dane dotyczące OS oraz mediany czasu trwania leczenia obliczono miesięczne prawdopodobieństwa zgonu i przerywania leczenia. W tym celu przyjęto, że krzywe przeżycia i czasu trwania terapii są zgodne z rozkładem wykładniczym. Następnie zestawiając ze sobą otrzymane prawdopodobieństwa oszacowano odsetki pacjentów, u których przyczyną przerwania leczenia był zgon. W celu określenia odsetka pacjentów przechodzących na kolejną linię spośród przerywających leczenie założono, że w przypadkach innych niż zgon po przerwaniu leczenia pacjenci przechodzili na kolejną linię leczenia, co może prowadzić do

zawyżenia tego odsetka i w konsekwencji liczebności populacji docelowej, jako że w rzeczywistości część pacjentów nie będzie mogła podjąć leczenia w kolejnej linii również z innych przyczyn niż zgon.

Dane dotyczące OS i czasu trwania leczenia dla AXI określono na podstawie badania AXIS [32, 33], tj. badania randomizowanego porównującego AXI z SOR w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC (uwzględniono wyniki opisane w publikacjach Motzer 2013 i Escudier 2014). Mediana OS dla AXI wynosiła 15,2 miesiące, natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,16 miesięcy. W konsekwencji średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu wyniosło [REDACTED] natomiast średnie miesięczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia wyniosło [REDACTED]. Oszacowany udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia u pacjentów przyjmujących AXI wyniósł tym samym [REDACTED].

Zidentyfikowano również badanie METEOR dla KAB (badanie randomizowane porównujące KAB i EVE). W odnalezionej publikacji Choueiri 2016 [34], w której raportowano medianę OS oraz medianę czasu trwania leczenia parametry te wynosiły odpowiednio 21,4 miesiące oraz 8,3 miesiące. W konsekwencji średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu wyniosło [REDACTED] natomiast średnie miesięczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia wyniosło [REDACTED]. Udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia wśród pacjentów stosujących KAB wyniósł [REDACTED].

Oszacowane odsetki przyjęte w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia AXI i KAB

Substancja	Udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia	Źródło
AXI	[REDACTED]	Motzer 2013 [32], Escudier 2014 [33]
KAB	[REDACTED]	METEOR – Choueiri 2016 [34]

Przyjęte udziały zgonów dla poszczególnych substancji zastosowano do wcześniej oszacowanej liczby pacjentów przerywających leczenie (Tabela 27) i otrzymano tym samym liczbę pacjentów, których leczenie kończy się zgonem (Tabela 34).

Tabela 34.
Liczba pacjentów, u których leczenie AXI lub KAB kończy się zgonem

Substancja	2022	2023
AXI	[REDACTED]	[REDACTED]
KAB	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczba pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii w ramach programu lekowego B.10 obliczona została jako różnica liczby pacjentów przerywających leczenie oraz liczby pacjentów, u których przyczyną przerwania leczenia był zgon. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Liczba pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia – analiza wrażliwości – wariant B1

Substancja	2022	2023
AXI	■	■
KAB	■	■
Suma	■	■

W ramach drugiego wariantu analizy wrażliwości (wariant B2) na podstawie danych z badań klinicznych określono, jaki odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB rozpoczyna leczenie w kolejnej linii.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i kontynuujących leczenie w kolejnej linii wyniósł 54,7%. Dane pozyskano z publikacji Motzer 2013 [32], w której raportowano, że liczba pacjentów przerywających leczenie AXI wyniosła 318, natomiast rozpoczynających kolejną linię leczenia – 174.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie KAB i rozpoczynających leczenie w kolejnej linii wyniósł 64,2%. Liczba pacjentów przerywających leczenie i przechodzących na kolejną linię leczenia wyniosła odpowiednio 257 oraz 165 osób i pozyskana została z publikacji Choueiri 2016 [34].

Podsumowanie oszacowanych odsetków wykorzystanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie i rozpoczynających leczenie w kolejnej linii – dane z badań klinicznych

Substancja	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnej linii spośród pacjentów przerywających leczenie	Źródło
AXI	54,7%	Motzer 2013 [32]
KAB	64,2%	Badanie METEOR – Choueiri 2016 [34]

Przyjęte odsetki przerywania leczenia i kontynuacji leczenia w kolejnej linii odniesiono do oszacowanej liczby pacjentów przerywających leczenie (Tabela 27) w wyniku czego otrzymano potencjalną liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie NIV w ramach trzeciej linii leczenia (Tabela 37).

Tabela 37.
Liczba pacjentów mogąca rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia - analiza wrażliwości (wariant B2)

Substancja	2022	2023
AXI	■	■
KAB	■	■
Suma	■	■

2.5.6. Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV

Odsetek pacjentów przechodzących z drugiej linii leczenia do trzeciej linii może być przeszacowany, jako że bazuje na odsetku pacjentów przechodzących z pierwszej linii na drugą linię. W drugiej linii leczenia dostępne są cztery substancje (EVE, AXI, KAB, NIV), tymczasem w trzeciej linii leczenia dostępna będzie tylko jedna opcja, tj. NIV. W związku z powyższym liczba pacjentów, którzy będą mogli otrzymać leczenie trzeciej linii będzie niższa, ponieważ część osób może wykazywać przeciwwskazania do otrzymania NIV, co skutkować będzie brakiem możliwości rozpoczęcia leczenia (w przypadku przechodzenia do drugiej linii w przypadku przeciwwskazań do którejkolwiek terapii istnieje możliwość wyboru alternatywnej).

Tabela 38.
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NIV

Wariant analizy	Wartość
Analiza podstawowy	
Analiza wrażliwości – wariant C1	
Analiza wrażliwości – wariant C2	

2.5.7. Podsumowanie założeń

W poniższych tabelach (Tabela 39, Tabela 40) zestawiono przyjęte założenia w ramach analizy podstawowej oraz wrażliwości.

Tabela 39.
Podsumowanie założeń analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w programie B.10 w drugiej linii RCC	2022 r. – 1012 2023 r. – 1034	Prognoza logarytmiczna na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ i Uchwały Prezesa NFZ na lata 2016-2020 – rozdz. 2.5.2, Tabela 19
Udziały pacjentów leczonych AXI lub KAB w drugiej linii		Tabela 21
Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB		Tabela 26
Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia		Tabela 30
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV		

Tabela 40.
Podsumowanie założeń analizy wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości	Zmieniany parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło
Wariant A1	Udziały pacjentów leczonych AXI lub KAB w drugiej linii	■	■ Tabela 22
Wariant B1	Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia	■	■ Tabela 33
Wariant B2		■	■ Tabela 36
Wariant C1	Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV	■	■
Wariant C2		■	■

W poniższej tabeli (Tabela 41) przedstawiono finalne oszacowanie liczebności populacji w wariantach podstawowym oraz w wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 41.
Liczebność populacji docelowej - analiza podstawowa i wrażliwości – podsumowanie

Wariant analizy wrażliwości	Liczebność populacji docelowej	
	2022 r.	2023 r.
Wariant podstawowy	■	■
Wariant A1	■	■
Wariant B1	■	■
Wariant B2	■	■
Wariant C1	■	■
Wariant C2	■	■

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego przyjęto, iż w populacji docelowej stosowane będzie BSC. W związku z tym, przyjęto 100% rozpowszechnienie BSC w scenariuszu istniejącym. W scenariuszu nowym ze względu na brak alternatywnych opcji aktywnego leczenia założono 100% rozpowszechnienie NIV.

2.7. Dawkowanie

Dawkowanie NIV określono na podstawie ChPL [5]. Zgodnie z ChPL, NIV może być stosowany w dwóch schematach dawkowania:

- 240 mg co 2 tygodnie,
- 480 mg co 4 tygodnie.

W analizie podstawowej przyjęto, że dawkowanie NIV wynosi 240 mg co 2 tygodnie, a w analizie wrażliwości 480 mg co 4 tygodnie. Zmiana sposobu dawkowania NIV nie wpływa na koszt leku, natomiast wpływa na koszt podania. W analizie podstawowej koszt podania na cykl będzie dwukrotnie wyższy w porównaniu do analizy wrażliwości, w związku z tym przyjęte założenie jest konserwatywne.

Tabela 42.
Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie

Lek	Scenariusz	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
NIV	Analiza podstawowa	240 mg	co 2 tygodnie	ChPL
	Analiza wrażliwości	480 mg	co 4 tygodnie	

W analizie uwzględniono ponadto względną intensywność dawki (*relative dose intensity*) na podstawie wyników badania CheckMate 025 (Tabela 43).

Tabela 43.
Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie

Substancja	RDI
NIV	95,18%

2.8. Czas trwania leczenia

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem NIV oraz BSC w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wymaga oszacowania czasu trwania terapii. Zgodnie z projektem programu lekowego, leczenie NIV trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Kryteria wyłączenia, zgodnie z projektem programu lekowego obejmują:

Udokumentowaną progresję w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku NIV z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);

1. W przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤ 5 , włączając w to progresję w OUN

– do oceny przez lekarza prowadzącego) możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego;

2. Ciężę i karmienie piersią;
3. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą.

W badaniu CheckMate 025 dopuszczalna była kontynuacja leczenia po progresji w przypadku, gdy w ocenie lekarza dalsze leczenie mogło przynieść pacjentowi korzyść kliniczną. W konsekwencji zarówno projekt programu lekowego, jak i protokół badania klinicznego dopuszczają leczenie po progresji, przy czym w protokole badania kryterium kontynuacji nie zostało określone tak precyzyjnie, jak w projekcie programu lekowego. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [22] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczone na podstawie krzywej czasu trwania leczenia (TTD). Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”. W analizie podstawowej uwzględniono dane z wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, w którym uwzględniono rozkład sklepany normalny z dwoma węzłami (*2-knot spline normal model*).

Dodatkowo przetestowano wariant analizy (testowany również w ramach analizy ekonomicznej), w którym czas trwania leczenia NIV modelowany jest w oparciu o krzywą PFS (wariant D1). Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, uwzględniono rozkład sklepany szans z dwoma węzłami (*2-knot spline odds model*). Podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania leczenia NIV przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Czas trwania leczenia NIV – podsumowanie

Wariant	Czas trwania leczenia
Podstawowy	Krzywa TTD (rozkład sklepany normalny z dwoma węzłami)
D1	Krzywa PFS (rozkład sklepany szans z dwoma węzłami)

Ponadto, założono, że aktualnie pacjenci z populacji docelowej stosują BSC, a także, że w przypadku progresji po NIV również stosowane będzie BSC.

2.9. Przeżycie całkowite pacjentów

W celu oszacowania wydatków płatnika publicznego konieczne jest uwzględnienie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). W analizie ekonomicznej krzywe przeżycia dla NIV, tj. krzywe PFS i OS zostały wyznaczone na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 025, do których dopasowano krzywe parametryczne (Tabela 45). Krzywe przeżycia dla BSC określono w

oparciu o porównanie pośrednie względem NIV przez wspólną grupę referencyjną – EVE, a oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki HR dla PFS i OS odniesiono do krzywych uwzględnionych dla NIV. Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”. W poniższej tabeli podsumowano założenia dot. krzywych PFS i OS przyjęte w analizie (Tabela 45).

Tabela 45.
Przyjęte rozkłady dla krzywych PFS i OS dla NIV

Krzywa	Rozkład
PFS	Sklejany szans z dwoma węzłami (2-knot spline odds model)
OS	Log-logistyczny

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (uwzględniające koszty NIV),
- koszty podania leków (uwzględniające koszty podania NIV),
- koszt monitorowania terapii (uwzględniające koszty monitorowania NIV),
- koszty leczenia podtrzymującego (BSC) stosowanego przed progresją,
- koszty po progresji choroby (koszty BSC po progresji),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia).

2.10.1. Koszty leków (NIV)

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

[REDACTED]

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

2.10.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy [22].

Podsumowanie kosztów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47). Szczegółowe oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych znajdują się w analizie ekonomicznej.

Tabela 47.
Koszty uwzględnione w ramach analizy - podsumowanie

Kategoria kosztowa	Koszt [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszty podania leków (NIV)		486,72
Koszt monitorowania terapii (na cykl)		246,08
Koszty BSC (na cykl)	1 517,26	1 523,49
Koszty po progresji choroby (koszty BSC po progresji) na cykl	1 517,26	1 523,49
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	NIV 183,05 BSC 172,79	NIV 183,09 BSC 172,79
Koszty związane z opieką paliatywną		4 299,59

2.11. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: udziały leków stosowanych w drugiej linii RCC;
- wariant B: odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia:
 - wariant B1: na podstawie danych dot. OS i czasu trwania terapii z badań klinicznych,
 - wariant B2: na podstawie danych o przechodzeniu na kolejną linię z badań klinicznych,
- wariant C: odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia NIV
 - wariant C1: wariant minimalny,

- wariant C2: wariant maksymalny,
- wariant D: krzywe czasu trwania leczenia:
- wariant E: dawkowanie NIV.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym. W scenariuszu aktualnym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania ze środków publicznych preparatu Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Opdivo® będzie refundowany w ramach proponowanego programu lekowego od 1 stycznia 2022 roku.

3.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2. Scenariusz istniejący

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.3. Scenariusz nowy

[Redacted text]

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym ze środków publicznych nastąpi [REDACTED] wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 54.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2022	2023
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie NIV		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 55.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z perspektywy NFZ

Liczba pacjentów	2022	2023

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania NIV ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię RCC. Obecnie NIV finansowany jest w ramach programu lekowego B.10 w ramach drugiej linii leczenia RCC. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby NIV w obecnym wskazaniu będą w stanie prowadzić również terapię we wskazaniu wnioskowanym.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Opdivo® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Opdivo® w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anty-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Tabela 56.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdivo® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce pacjenci z RCC po zastosowaniu 2 terapii anti-VEGF nie mają dostępu do refundowanych opcji terapeutycznych. Refundacja NIV da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Finansowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż NIV będzie jedyną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu pozwalającą na uzyskanie realnego efektu klinicznego. Obecny sposób postępowania ma charakter wyłącznie paliatywny.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie

POPULACJA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

SCENARIUSZ NOWY

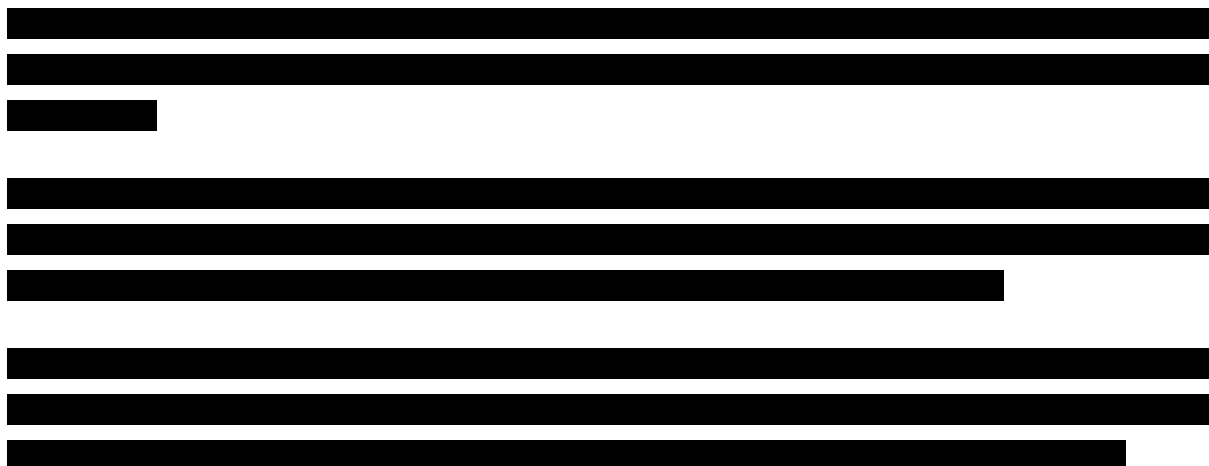
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE



The table content is redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.

6. Wnioski

Finansowanie niwolumabu w trzeciej linii leczenia zaawansowanego RCC spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odniosą pacjenci stosujący NIV, tj. wydłużenie czasu przeżycia i czasu bez progresji choroby. Obecnie w Polsce pacjenci z RCC po zastosowaniu 2 terapii anty-VEGF nie mają dostępu do refundowanych opcji terapeutycznych. Refundacja NIV we wnioskowanej populacji da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.

7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- W ramach oszacowania liczebności populacji uwzględniono pacjentów przerywających leczenie aksytynibem lub kabozantynibem. Część z tych pacjentów może nie spełniać kryteriów kwalifikacji do leczenia NIV (leczenie w trzeciej linii po zastosowaniu dwóch terapii anty-VEGF) ze względu na wcześniejsze zastosowanie IFN α . Potencjalne zawyżenie liczebności populacji będzie jednak niewielkie, gdyż IFN α obecnie nie jest stosowany, a wcześniej (do połowy 2019 roku) był stosowany w relatywnie niewielkiej grupie pacjentów i w szerszym wskazaniu. Przyjęte podejście jest konserwatywne.
- Udziały leków w drugiej linii (AXI, KAB, NIV, EVE) określono na podstawie udziałów tych leków w programie B.10. Liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami zawierają również osoby leczone nimi w ścieżce po IFN α w pierwszej linii.
- Prognozę udziałów leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia w programie B.10 (w szczególności udziały AXI i KAB) przeprowadzono zakładając, że w kolejnych latach będą one się utrzymywać się na poziomie z 2020 roku (dla nowo włączanych pacjentów na drugą linię). Wydaje się, że sytuacja w programie lekowym jest ustabilizowana, niemniej jednak nie można wykluczyć, że udziały te zmieniają się w kolejnych latach. Biorąc jednak pod uwagę dotychczasowe trendy potencjalnym kierunkiem zmian jest dalszy wzrost udziału KAB i spadek udziału AXI. W konsekwencji sumaryczny udział tych leków będzie prawdopodobnie stabilny, zatem potencjalne fluktuacje nie powinny mieć istotnego wpływu na liczebność populacji docelowej.
- Przyjęto uproszczające założenie, że pacjent, który przerwie leczenie w danym roku, rozpoczyna leczenie w kolejnej linii dopiero w roku następnym. W rzeczywistej praktyce klinicznej oraz obowiązujących warunkach refundacyjnych pacjenci mogą rozpoczynać leczenie również w tym samym roku w którym doszło do jego przerwania, jednak rzeczywisty i tak dokładny przepływ pacjentów nie jest możliwy do oszacowania w oparciu o dostępne dane.
- Odsetek pacjentów przechodzących z drugiej linii leczenia do trzeciej linii może być przeszacowany, jako że bazuje na odsetku pacjentów przechodzących z pierwszej linii na drugą linię. Niemniej jednak brak jest precyzyjnych danych dot. potencjalnej wartości tego parametru. W celu zbadania wpływu niepewności w zakresie tego odsetka na oszacowanie liczebności populacji i wydatków przeprowadzono analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto arbitralny odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NIV ze względu na brak danych pozwalających przeprowadzenie oszacowania tego parametru.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nivolumabu w leczeniu trzeciej linii pacjentów z zaawansowanym RCC.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anti-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę, że kryteria włączenia projektu programu lekowego odnoszą się wprost do wcześniejszego leczenia, najbardziej wiarygodnym źródłem danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej są dane NFZ dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych poszczególnymi terapiami w programie lekowym B.10.

Biorąc pod uwagę kryterium kwalifikacji wymagające zastosowania dokładnie dwóch terapii anti-VEGF, punktem wyjścia do oszacowania liczebności populacji docelowej była liczba pacjentów stosujących AXI i KAB (tj. terapie anti-VEGF dostępne w drugiej linii). Leki te dostępne są w programie lekowym po zastosowaniu w pierwszej linii SUN lub PAZ (stanowiące również terapie anti-VEGF) oraz w ramach kolejnych linii w przypadku zastosowania w pierwszej linii IFN α . Populacja pacjentów stosujących IFN α w pierwszej linii stanowi niewielką grupę pacjentów, jako że ponad 2 lata temu lek ten został wycofany z rynku, a w okresie, gdy był dostępny, stosowała go stosunkowo niewielka grupa pacjentów zawierająca również najprawdopodobniej chorych, którzy po zastosowaniu IFN α nie spełniali kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (wskazanie refundacyjne IFN α było szersze niż kryteria kwalifikacji do programu). Prognozę liczby pacjentów leczonych AXI i KAB przeprowadzono w oparciu o historyczne dane z programu lekowego. Analiza danych ze statystyk NFZ dla wybranych przedziałów czasowych pozwoliła następnie na określenie liczby pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB, a także na oszacowanie, w oparciu o przepływy pacjentów między pierwszą i drugą linią leczenia, potencjalnej liczby pacjentów, która będzie mogła podjąć leczenie NIV w trzeciej linii. Należy mieć jednak na uwadze, że proste przełożenie przepływu pacjentów między linią pierwszą i drugą na przepływ między linią drugą i trzecią prowadziłoby do przeszacowania liczby pacjentów w populacji docelowej, jako że w drugiej linii dostępne jest szerokie spektrum leków (4 substancje), więc w przypadku braku możliwości rozpoczęcia terapii jedną z nich istnieje możliwość dobrania odpowiedniej alternatywnej opcji terapeutycznej. Tymczasem w trzeciej linii jedyną dostępną opcją leczenia będzie NIV, zatem pacjenci, u których wystąpią przeciwwskazania do tej terapii, nie podejmą leczenia w trzeciej linii. Nie zidentyfikowano wiarygodnych danych

pozwalających na określenie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do NIV, stąd przyjęto arbitralne założenie, które przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

[REDACTED]

Analizując liczebność populacji należy mieć również na uwadze, że odnosi się ona do aktualnej sytuacji refundacyjnej. W przypadku poszerzenia wskazań substancji w programie lekowym lub zrefundowania nowych cząsteczek liczba ta może ulec zmianie. W szczególności, w sytuacji objęcia refundacją schematu niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach pierwszej linii leczenia raka nerki u pacjentów z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym (pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2019 r. [35]) należy oczekiwać, że istotna część pacjentów leczonych, która w przypadku braku dostępności wspomnianego schematu zastosowałaby SUN lub PAZ, będzie leczona niwolumabem już w pierwszej linii (takie postępowanie w przypadku pacjentów z rokowaniem pośrednim będzie właściwe również w świetle Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [25]). W konsekwencji zmniejszy się liczba pacjentów stosujących terapie anti-VEGF w pierwszej i drugiej linii, a zatem również liczba pacjentów potencjalnie leczonych NIV w trzeciej linii. Wpływ wprowadzenia schematu niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia na liczbę pacjentów leczonych w trzeciej linii będzie jednak obserwowany w dłuższym horyzoncie.

W oparciu o oszacowaną liczebność populacji docelowej i dane dotyczące przepływu pacjentów oraz kosztów z analizy ekonomicznej oszacowano prognozowane wydatki w populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne, jakie odniosą pacjenci stosujący NIV, tj. wydłużenie czasu przeżycia i czasu bez progresji choroby. Obecnie w Polsce pacjenci z RCC po zastosowaniu 2 terapii anti-VEGF nie mają dostępu do refundowanych opcji terapeutycznych. Refundacja NIV we wnioskowanej populacji da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.

9. Bibliografia

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2021.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> (17.11.2021).
3. Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (27.9.2021).
4. Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html> (27.9.2021).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®(nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (27.9.2021).
6. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%201l_czarna.pdf (16.11.2021).
7. Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (22.11.2021).
8. Analiza wpływu na budżet. Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. AOTMiT 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (30.11.2021).
9. Analiza wpływu na budżet. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%201l_czarna.pdf (30.11.2021).
10. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (17.11.2021).
11. (2021) Nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer (TA707). NICE 2021 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/resources> (18.11.2021).
12. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G. Amlashi F, Liao Z, Komaki R, Lin SH, Skinner HD, Vaporciyan A, Walsh GL, Swisher SG, Sepesi B, Lee JH, i in. (2017) Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience: Pathological Response in Esophageal Cancer. *Cancer* 123(21):4106–4113.
13. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, i in. (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384(13):1191–1203.
14. Cheedella NKS, Suzuki A, Xiao L, Hofstetter WL, Maru DM, Taketa T, Sudo K, Blum MA, Lin SH, Welch J, Lee JH, Bhutani MS, Rice DC, Vaporciyan AA, Swisher SG, i in. (2013) Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in

- patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Annals of Oncology* 24(5):1262–1266.
15. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]. NICE 2021 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10498/documents>.
 16. Baas P, Daumont M, Lacoïn L. Treatment patterns and outcomes in malignant pleural mesothelioma (MPM) in England: A nationwide CAS registry analysis from the I-O optimise initiative. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2941448-6> (17.11.2021).
 17. Krzakowski M. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. VIA MEDICA Dostęp: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/27693/22432 (17.11.2021).
 18. (2020) Analiza wpływu na budżet płatnika. Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/084/AW/erbitux+folfox_bia_v_1.4.pdf (29.11.2021).
 19. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DAM, Haan AFJ de, Punt CJA, i in. (2014) Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 20(20):5322–5330.
 20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (27.9.2021).
 21. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl>.
 22. ██████████. Analiza ekonomiczna. Nivolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2021.
 23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (27.9.2021).
 24. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (27.9.2021).
 25. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R, Czech A, Gronostaj K, Konopka K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Przydacz M, Tomczak P, Wiechno P, Żołnierek J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym - aktualizacja. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/74943 (18.11.2021).
 26. Informacja dotycząca produktu Roferon-A. Dostęp: https://www.roche.pl/pl/media0/biuro-prasowe0/o_wiadczenia-i-stanowiska/informacja-dotyczca-produktu-roferon-a.html.
 27. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/160/RPT/160_OT.4320.14.2018_zmiany_PL_rak_nerki_14.08.2018_RPT.pdf (15.11.2021).
 28. Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2016 r. MZ Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-19-sierpnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2016-r/> (18.11.2021).
 29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A (interferonum alfa-2a). Dostęp: https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roferon_9.pdf.
 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta® (aksyty nib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_pl.pdf.

31. Charakterystyna Produktu Leczniczego Cabometyx® (kabozantynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf.
32. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. (2013) Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14(6):552–562.
33. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zalewski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, i in. (2014) Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 110(12):2821–2828.
34. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, i in. (2016) Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7):917–927.
35. Rekomendacja nr 105/2019 z dnia 4 grudnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) + Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/REK/RP_105_Yervoy_Opdivo_publikacja.pdf (29.11.2021).

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10: "Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)" w poszczególnych latach.....	10
Tabela 2.	Ścieżki leczenia zaawansowanego RCC.....	11
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku.....	12
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku.....	12
Tabela 5.	Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany.....	13
Tabela 6.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie – dane z wcześniejszych analiz dla NIV.....	15
Tabela 7.	Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	16
Tabela 8.	Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem przełyku.....	16
Tabela 9.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku.....	17
Tabela 10.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po chemioradioterapii.....	18
Tabela 11.	Liczba nowych zachorowań na międzybłoniaka opłucnej w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	19
Tabela 12.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej.....	19
Tabela 13.	Oszacowanie liczebności populacji chorych na mCRC z dMMR/MSI-H.....	20
Tabela 14.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany RCC, pierwsza linia.....	21
Tabela 15.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie.....	21
Tabela 16.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	23
Tabela 17.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	24
Tabela 18.	Liczba pacjentów przyjmujących leki w ramach drugiej linii w programie lekowym B.10 od 2016 roku.....	29
Tabela 19.	Prognoza liczby pacjentów leczonych w drugiej linii w programie lekowym B.10 na lata 2021-2023.....	30
Tabela 20.	Udziały leków w programie B.10 w drugiej linii.....	30
Tabela 21.	Udziały leków w drugiej linii w ramach programu lekowego B.10 – analiza podstawowa.....	31
Tabela 22.	Udziały leków w drugiej linii w ramach programu lekowego B.10 – analiza wrażliwości (wariant A1).....	31
Tabela 23.	Liczba pacjentów przyjmująca AXI i KAB w programie B.10 – prognoza.....	32
Tabela 24.	Liczba pacjentów stosujących AXI i KAB w programie B.10 – Statystyki NFZ.....	32
Tabela 25.	Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w latach 2017-2019.....	33
Tabela 26.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w programie B.10.....	33
Tabela 27.	Liczba pacjentów przerywających leczenie AXI i KAB w programie B.10 - prognoza.....	34
Tabela 28.	Liczba pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii – Statystyki NFZ.....	34
Tabela 29.	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii – Statystyki NFZ.....	35
Tabela 30.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszej linii i rozpoczynających leczenie w drugiej linii.....	35

Tabela 31.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w drugiej linii i rozpoczynających leczenie w trzeciej linii.....	35
Tabela 32.	Liczba pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia	36
Tabela 33.	Udział zgonów wśród przyczyn przerywania leczenia AXI i KAB	37
Tabela 34.	Liczba pacjentów, u których leczenie AXI lub KAB kończy się zgonem	37
Tabela 35.	Liczba pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia – analiza wrażliwości – wariant B1	38
Tabela 36.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie i rozpoczynających leczenie w kolejnej linii – dane z badań klinicznych	38
Tabela 37.	Liczba pacjentów mogąca rozpocząć leczenie NIV w trzeciej linii leczenia - analiza wrażliwości (wariant B2).....	38
Tabela 38.	Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NIV	39
Tabela 39.	Podsumowanie założeń analizy podstawowej.....	39
Tabela 40.	Podsumowanie założeń analizy wrażliwości	40
Tabela 41.	Liczebność populacji docelowej - analiza podstawowa i wrażliwości – podsumowanie	40
Tabela 42.	Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie	41
Tabela 43.	Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie.....	41
Tabela 44.	Czas trwania leczenia NIV – podsumowanie.....	42
Tabela 45.	Przyjęte rozkłady dla krzywych PFS i OS dla NIV	43
	43
Tabela 47.	Koszty uwzględnione w ramach analizy - podsumowanie	44
	46
	47
	48
	48
	49
	49
Tabela 54.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	50
Tabela 55.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z perspektywy NFZ	50
Tabela 56.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdivo® ze środków publicznych	52
Tabela 57.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	64
	66
	67
	67
	68
	68
Tabela 63.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	69
	70
	70

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

Tabela 57.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
<ul style="list-style-type: none"> • obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 	Rozdz. 1.2.2, 1.2.4, 2.5
<ul style="list-style-type: none"> • docelowej, wskazanej we wniosku, 	
<ul style="list-style-type: none"> • w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, 	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.2.4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5 - 2.10

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2.5 - 2.10
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rozdz. 3.2, 3.3
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Nie dotyczy

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy – perspektywa NFZ + pacjent

A.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

A.1.2.1. WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

[Redacted text block]

A.2. Analiza wrażliwości

A.2.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 63.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2022	2023	
Udziały leków stosowanych w drugiej linii RCC	A0			Rozdz. 2.5.3
	A1			
Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia:	B0			Rozdz. 2.5.5
	B1			
	B2			
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia NIV	C0			Rozdz. 2.5.6
	C1			
	C2			
Czas trwania leczenia NIV	D0			Rozdz. 2.8
	D1			
Dawkowanie NIV	E0			Rozdz. 2.7
	E1			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

