

Niwolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu
z ipilimumabem (Yervoy[®]) w leczeniu
dorosłych chorych z nieoperacyjnym,
złośliwym międzybłoniakiem opłucnej

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W celu oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) na temat zachorowalności na międzybłoniaka. Odsetki chorych z międzybłoniakiem zlokalizowanym w płucnej, chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego oraz chorych stosujących w ramach I linii leczenia jedynie terapię systemową przyjęto na podstawie danych literaturowych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach istniejącego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników modelu bez dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. rozkład przeżycia całkowitego dla NIV+IPI, powierzchnię ciała pacjentów oraz udział pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną/karboplatiną w ramieniu chemioterapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Międzybłoniak płucnej jest rzadką chorobą nowotworową (spełnia definicję choroby sieroczej *European Medicines Agency*; EMA Orphan) o złym rokowaniu. Szacuje się, że w ciągu 5 lat od momentu diagnozy umiera 90-94% pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej (NCCN 2021).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jest to powodem istnienia obszaru niezaspokojonych potrzeb chorych na złośliwego międzybłoniaka płucnej, na które odpowiedzią może być połączeniu nivolumabu z ipilimumabem - terapia o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowana przez autorów najnowszych wytycznych zarówno polskich, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagranicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021). Tym samym utworzenie wnioskowanego programu lekowego będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Słowa kluczowe

niwolumab, ipilimumab, złośliwy międzybłoniak płucnej, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	6
Spis treści	7
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Metodyka	14
3.1 Źródła danych	14
3.2 Populacja	15
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	35
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	38
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	39
3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	41
3.3 Perspektywa analizy	41
3.4 Horyzont czasowy analizy	42
3.5 Scenariusze	43
3.5.1 Scenariusz istniejący	43
3.5.2 Scenariusz nowy	43
3.6 Opis modelu	43
3.6.1 Struktura modelu	44
3.6.2 Przejścia między stanami zdrowia	46
3.6.3 Przeżycie całkowite (OS)	47
3.6.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	50
3.6.5 Czas leczenia	55
3.6.6 Populacja	56
3.6.7 Tablice trwania życia	56
3.6.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	56

3.6.9 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji	57
3.7 Dawkowanie	58
3.8 Parametry kosztowe	60
3.8.1 Koszty zakupu leków w I i II linii.....	61
3.8.2 Koszty podania leków w I i II linii.....	62
3.8.3 Koszty monitorowania leczenia w I i II linii	62
3.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	63
3.8.5 Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)	65
3.9 Dyskontowanie.....	65
3.10 Podsumowanie założeń analizy.....	66
3.11 Walidacja modelu	68
3.12 Analiza wrażliwości	68
3.13 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	70
■ [redacted]	71
■ [redacted]	71
■ [redacted]	73
■ [redacted]	75
■ [redacted]	77
■ [redacted]	79
■ [redacted]	79
■ [redacted]	81
■ [redacted]	83
■ [redacted]	85
6 Analiza racjonalizacyjna	87
7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	88
8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	89
9 Ograniczenia i dyskusja	90
10 Podsumowanie i wnioski	92
11 Aneks	94
■ [redacted]	94
11.2 Aspekty etyczne	96
11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	98
Spis tabel	100

Spis rycin	104
Piśmiennictwo	105

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
MPM	złośliwy międzybłoniak płucnej ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
■	■
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych.

Analizę kosztów terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)
komparator (C)	pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none">• brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none">• finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem,• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych• aspekty etyczne i społeczne

*ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest obecnie refundowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

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

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 Metodyka

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

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

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i zużycie zasobów

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych

Zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (Analiza ekonomiczna). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie MZ

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

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

- **Zaawansowany czerniak:**
Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
- **Leczenie uzupełniające czerniaka:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

- **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):**

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia 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.

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

- **Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma):**

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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.

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

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

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

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

- **Rak urotelialny:**

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

- **Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)**

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany 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.

- **Płaskonabłonkowy rak przełyku:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

- **Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC):**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej (ChPL Opdivo).

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

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

3.2.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 4. Oszacowania liczby chorych ze czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 602	Dane KRN
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 694	
2019	3 817	Prognoza

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2020	3 937	
2021	4 056	
2022	4 175	
2023	4 295	
2024	4 414	

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 295 i 4 414.

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2023-2024 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2023	4 295	425	4 720
2024	4 414	437	4 851

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (PTOK 2019 czerniak) przyjęto, że zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy może dotyczyć jedynie stadiów III i IV. W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono liczbę nowych zachorowań na czerniaka oraz chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria.

W przypadku czerniaka skóry przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych (Kuciel-Lisieska 2007);
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2019 czerniak, Ługowska 2012);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2019 czerniak, Ługowska 2012);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią [REDACTED]

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnie przyjęto, że:

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

3.2.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka

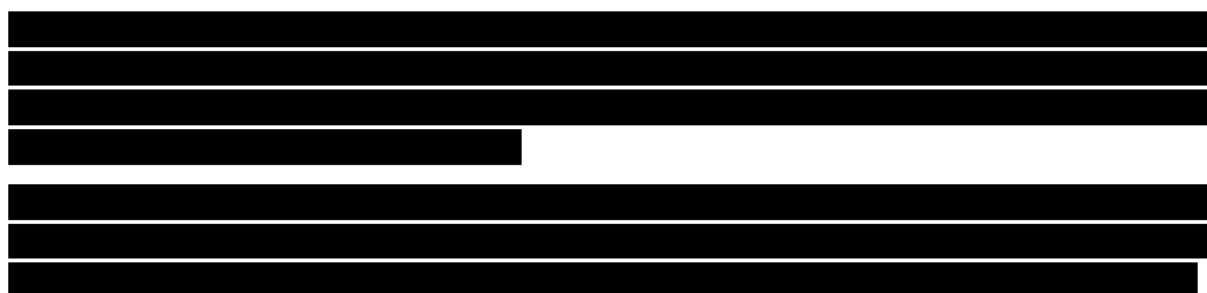
W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 295 i 4 414 (patrz rozdz. 3.2.1.1).

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2023-2024 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2023	4 295	425	4 720
2024	4 414	437	4 851



Tab. 10. Szacowanie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego czerniaka.

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z czerniakiem	4 720	4 851
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		



3.2.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	19 792	Dane KRN
2000	19 952	
2001	19 692	
2002	19 550	
2003	20 543	
2004	20 314	
2005	20 044	
2006	20 230	
2007	19 909	
2008	19 448	
2009	20 603	
2010	20 830	
2011	20 804	
2012	21 836	
2013	21 523	
2014	22 002	
2015	21 962	
2016	22 195	
2017	21 543	
2018	21 223	
2019	22 053	Prognoza
2020	22 197	
2021	22 340	
2022	22 483	
2023	22 626	
2024	22 769	

Prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 626 i 22 769.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (I linia)

Poniżej przedstawiono odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji na podstawie danych literaturowych i danych uzyskanych w ramach konsensu panelu ekspertów klinicznych.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „*Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami*”

płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”.

Zgodnie z oceną zaawansowania choroby w raku płuca na podstawie klasyfikacji *Union for International Cancer Control* (UICC) przerzuty występując w IV stadium choroby. W związku z tym, odsetek chorych z NDRP z przerzutami przyjęto na podstawie odsetka chorych w IV stadium wg klasyfikacji UICC, tj. na poziomie 40% (PTOK 2021). Na podstawie danych przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2021) odsetek chorych, u których nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR przyjęto na poziomie 87,5% (średnia arytmetyczna z zakresu 85%-90%), a odsetek chorych, u których nie występują translokacje w genie ALK - na poziomie 96% (średnia arytmetyczna z zakresu 95%-97%).

Tab. 12. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii I linii.

Parametr	2023	2024
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	22 626	22 769
Odsetek pacjentów z NDRP	85%*	
Liczba chorych z NDRP	19 232	19 354
Odsetek chorych z NDRP z przerzutami	40%**	
Liczba chorych z NDRP z przerzutami	7 693	7 742
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek chorych, u których nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR	87,5%**	
Odsetek chorych, u których nie występują translokacje w genie ALK	96%**	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (II linia)

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

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

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

Parametr	2023	2024
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	22 626	22 769
Odsetek pacjentów z NDRP	85%*	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Parametr	2023	2024
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1.4 Rak nerkowokomórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

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

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2018	5 178	Prognoza
2019	5 401	
2020	5 507	
2021	5 613	
2022	5 720	
2023	5 826	
2024	5 932	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 826 i 5 932.

W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po wcześniej leczeniu oraz wcześniej nieleczonych (I linia) bez ograniczenia do chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zgodnie z danymi KRN ok. 55% chorych z rakiem nerki ma postać zaawansowaną w momencie diagnozy (KRN nowotwory nerki). Założono arbitralnie, że 50% chorych rozpoczyna terapię I linii (analogicznie jak w BIA Opdivo 2018), z czego ok. 50% chorych będzie kwalifikować się do terapii niwolumabem w II linii.

Tab. 15. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do terapii I linii oraz terapii II linii po nieskuteczności terapii I linii.

Parametr	2023	2024
Liczba dorosłych chorych z rakiem nerki (C64) - KRN	5 826	5 932
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym	55%	
Odsetek chorych leczonych za pomocą terapii I linii	50%	
Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerki stosujących terapię w I linii	1 602	1 631
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	50%	
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	801	816

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **2 403 i 2 447 chorych odpowiednio w I i II roku analizy** (w tym 1 602 i 1 631 chorych w I linii odpowiednio w I i II roku analizy oraz 801 i 816 chorych w II linii odpowiednio w I i II roku analizy).

3.2.1.5 Chłoniak Hodgkina

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

Dane NFZ dotyczącą chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (JGP S21; Statystyki JGP), przy założeniu, że 13% przeszczepów

wykonywanych jest u chorych z chłoniakiem Hodgkina (na podstawie danych z 2020 r. raportowanych przez Poltransplant).

Tab. 16. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki JGP)
2020	133	127
2019	131	112
2018	123	125
2017	119	121
2016	103	111
2015	116	104
2014	109	94

Na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu za okres 2013 (Poltransplant) można wnioskować, że u około 16% chorych wykonano w danym roku ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (liczba chorych z 1 zabiegiem 105, łączna liczba przeszczepów 125). Stąd, dane o liczbie zabiegów z pozostałych lat skorygowano, uzyskując liczebności chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku - patrz poniższa tabela.

Tab. 17. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki JGP)
2020	112	127
2019	110	130
2018	103	144
2017	100	139
2016	87	128
2015	97	120
2014	92	108

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto średnią liczbę chorych ze wszystkich lat z dwóch źródeł danych - 113 chorych.

Tab. 18. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (██████████)

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: 81; opinia ekspertów, AWA Adcetris 2019)	ok. 800	
Liczba chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep szpiku	113	
██████████	████	

Parametr	2023	2024
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1.6 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 19. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 873	Dane KRN
2000	5 982	
2001	5 684	
2002	5 589	
2003	5 858	
2004	5 700	
2005	6 000	
2006	5 784	
2007	5 880	
2008	6 088	
2009	6 225	
2010	6 136	
2011	6 078	
2012	6 422	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2013	6 474	
2014	6 891	
2015	7 222	
2016	6 844	
2017	6 670	
2018	6 435	
2019	6 860	Prognoza
2020	6 924	
2021	6 987	
2022	7 051	
2023	7 115	
2024	7 178	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 7 115 i 7 178.

Raki płaskonabłonkowe stanowią ok. 90% przypadków raka głowy i szyi (KRN nowotwory głowy i szyi, PTOK 2014).

Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych odsetki dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny przyjęto jak w przypadku raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.2.1.7).

Tab. 20. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z rakiem głowy i szyi	7 115	7 178
Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	90%	
Liczba chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	6 403	6 461
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

3.2.1.7 Rak urotelialny

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

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

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zgonów na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	2 477	Dane KRN
2000	2 493	
2001	2 506	
2002	2 584	
2003	2 806	
2004	2 795	
2005	2 744	
2006	2 806	
2007	2 988	
2008	3 007	
2009	3 145	
2010	3 111	
2011	3 237	
2012	3 224	
2013	3 416	
2014	3 423	
2015	3 805	
2016	3 823	
2017	3 955	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2018	3 973	
2019	3 963	Prognoza
2020	4 044	
2021	4 124	
2022	4 205	
2023	4 286	
2024	4 366	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 286 i 4 366.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem urotelialnym przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny”.

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

Tab. 22. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia nivolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.

Parametr	2023	2024
Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego	4 286	4 366
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

[Redacted]

3.2.1.8 Rak jelita grubego

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w tym wskazaniu przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka jelita grubego na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	10 798	Dane KRN
2000	11 129	
2001	11 750	
2002	11 968	
2003	12 917	
2004	12 876	
2005	13 700	
2006	13 624	
2007	14 244	
2008	14 442	
2009	15 003	
2010	15 568	
2011	15 926	
2012	16 719	
2013	17 180	
2014	17 742	
2015	18 127	
2016	18 311	
2017	18 023	
2018	18 405	
2019	19 416	Prognoza

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2020	19 844	
2021	20 272	
2022	20 700	
2023	21 128	
2024	21 556	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C1-C20) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 128 i 21 556.

W momencie rozpoznania około 20% ma zdiagnozowanego przerzutowego raka jelita grubego (Thompson 2020).

Na podstawie badania klinicznego CheckMate 142 (Overman 2017) i danych literaturowych (Oliviera 2019, Battaglin 2018), przyjęto, że chorzy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną stanowią ok. 5% wszystkich chorych z rakiem jelita grubego.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Krzemieniecki 2009 ok. 65% chorych z rakiem jelita grubego jest leczonych w ramach I linii leczenia. Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych przyjęto, że większość (99%) chorych w ramach I linii leczenia przyjmuje terapię opartą na fluoropirymidynie (na podstawie badania CheckMate 142). Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii przyjęto na podstawie publikacji Lee 2019.

Tab. 25. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie.

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z rakiem jelita grubego	21 128	21 556
Odsetek chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego	20%	
Liczba chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego	4 183	4 268
Odsetek chorych z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną	5%	
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną	209	213
Odsetek chorych leczonych chemioterapią w ramach I linii leczenia	65%	
Odsetek chorych leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie	99%	
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie	135	137
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w kolejnej linii	54%	
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną,	73	74

Parametr	2023	2024
leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie, kwalifikujących się do leczenia w kolejnej linii		

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **73 i 74 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.2.1.9 Rak przełyku

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla nivolumabu w tym wskazaniu przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka przełyku na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Tab. 26. Oszacowania liczby chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 268	Dane KRN
2000	1 262	
2001	1 251	
2002	1 288	
2003	1 300	
2004	1 365	
2005	1 260	
2006	1 224	
2007	1 253	
2008	1 138	
2009	1 275	
2010	1 172	
2011	1 273	
2012	1 421	
2013	1 348	
2014	1 344	
2015	1 411	
2016	1 489	
2017	1 403	
2018	1 468	
2019	1 413	Prognoza

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2020	1 423	
2021	1 432	
2022	1 442	
2023	1 452	
2024	1 462	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przetyku (ICD-10: C15) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 1 452 i 1 462.

Płaskonabłonkowa postać raka przetyku stanowi ok. 90% przypadków (KRN rak przetyku, PTOK 2015). Przyjęto, że w chwili postawienia rozpoznania raka przetyku u ok. 70% chorych jest on już w zaawansowanym stadium. W przeważającej części osoby te nie kwalifikują się do pierwotnego zabiegu operacyjnego (Guzel 2011).

Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych pozwalających oszacować odsetek chorych kwalifikujących się do chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, odpowiednie odsetki przyjęto jak w przypadku raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.2.1.7).

Tab. 27. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przetyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z rakiem przetyku	1 452	1 462
Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym	90%	
Liczba chorych z rakiem płaskonabłonkowym przetyku	1 307	1 316
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym, nieoperacyjnym	70%	
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przetyku	915	921

[Redacted text block]

3.2.1.10 Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla nivolumabu w tym wskazaniu przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka przetyku na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań na raka przetyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego przyjęto na takim samym poziomie, jak dla chorych z rakiem przetyku, tj. 1 452 i 1 462 odpowiednio w I i II roku analizy.

W chwili postawienia rozpoznania raka przetyku u ok. 70% chorych jest on już w zaawansowanym stadium i w przeważającej części osoby te nie kwalifikują się do pierwotnego zabiegu operacyjnego (Guzel 2011). W związku z tym przyjęto, że do leczenia operacyjnego kwalifikuje się ok. 30% chorych.

Odsetek chorych z chorobą resztkową przyjęto na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego NEOCRTEC5010 (Yang 2018) przeprowadzonego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku. Zgodnie z wynikami badania 43,2% chorych, u których zastosowano leczenie operacyjne oraz chemioradioterapię neoadjuwantową, uzyskało patologiczną całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak śladów resztkowych komórek nowotworowych. Przyjęto, że u pozostałych chorych w tej grupie wykryto obecność komórek nowotworowych.

Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia nivolumabem w ramach leczenia uzupełniającego przyjęto na takim samym poziomie jak w przypadku leczenia uzupełniającego czerniaka (patrz rozdz. 3.2.1.2).

Tab. 28. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego.

Parametr	2023	2024
Liczba chorych z rakiem przetyku	1 452	1 462
Liczba chorych z operacyjnym rakiem przetyku	30%	
Liczba chorych z operacyjnym rakiem przetyku	436	439
Odsetek chorych z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym z chemioradioterapią neoadjuwantową	56,8%	
Liczba chorych z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym z chemioradioterapią neoadjuwantową	247	249

3.2.1.11 Międzybłoniak opłucnej

Populację wszystkich pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wnioskowana technologia może być stosowana, przedstawiono w rozdz. 3.2.2.

3.2.1.12 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED] (łącznie z populacją docelową, wskazaną we wniosku - patrz rozdz. 3.2.2).

Tab. 29. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rak nerki (I linia)	1 602	1 631
Rak nerki (II linia)	801	816
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rak jelita grubego	73	74
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia, co jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym nivolumabu (NIVO ChPL).

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych KRN, ze względu na brak danych dotyczących zachorowalności dla międzybłoniaka płucnej.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 30. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych
1999	132

Rok	Liczba chorych
2000	111
2001	131
2002	136
2003	178
2004	182
2005	178
2006	195
2007	213
2008	189
2009	255
2010	266
2011	260
2012	299
2013	326
2014	297
2015	320
2016	317
2017	326
2018	272

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach analizy (2023-2024) równą 272 chorych (dane KRN za 2018 r.).

Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie licznych danych literaturowych.

Chorzy z międzybłoniakiem opłucnej

Zgodnie z danymi literaturowymi złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i stanowi około 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej przyjęto na podstawie średniej z danych literaturowych i wynosi on 85% - patrz tabela poniżej.

Tab. 31. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej	83%	Molinari Mesothelioma (przedział: 80-85%)
	>80%	Neumann 2013
	90%	Robinsonn 2012
	83%	Shavelle 2017 (przedział: 80-85%)
	88%	Raese 2016

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia	85%	dane literaturowe (średnia)

[Redacted text]

[Redacted text]

Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii

Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/terapii systemowej przyjęto na podstawie średniej z wartości przedstawionych w opublikowanych badaniach i danych epidemiologicznych - patrz poniższa tabela.

Tab. 32. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii systemowej/chemioterapii	36,4%	Enewold 2017
	44,7%	Beebe-Dimmer 2016
	39,0%	Daumont 2017
	34,2%	Kovac 2012
	[Redacted]	[Redacted]
Średnia	[Redacted]	[Redacted]

Prognozowaną na lata 2023-2024 liczebność chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych z międzybłoniakiem	272
Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej	85,0%
Liczba chorych z międzybłoniakiem płucnej	231
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano zmianę parametrów przyjętych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, tj. odsetka chorych z międzybłoniakiem opłucnej, odsetka chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej i odsetka chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii. W poniższej tabeli zestawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Tab. 34. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny i maksymalny.

Parametr	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Liczba chorych z międzybłoniakiem	272	272
Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej	80,0%	90,0%
Liczba chorych z międzybłoniakiem opłucnej	218	245
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego w następujących programach lekowych:

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),
- leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),
- leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43),

- leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81),
- leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych leczonych niwolumabem w 2020 r. w ramach powyższych programów lekowych zgodnie z danymi NFZ (okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2020 r.; Uchwała Rady NFZ Nr 21/2021/IV).

Tab. 36. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych

Program lekowy	Liczba pacjentów
leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)	930
leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)	446
leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43)	731
leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)	47
leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).	243
SUMA	2 397

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

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku.

Potencjał rynku został oszacowany na podstawie danych KRN i danych literaturowych i wynosi:

[REDACTED]

Ze względu na obecność innych dostępnych schematów leczenia (PEM+CIS, PEM+KAR) przybliżono rzeczywistą strukturę rynku w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego.

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 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]

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzić do programu lekowego w danym roku analizy.

3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 40. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2.1
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	rak nerki (I linia)	1 602	1 631	
	rak nerki (II linia)	801	816	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	rak jelita grubego	73	74	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		2 379		Rozdz. 3.2.2
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa		[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny		[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny		[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2.4

3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ 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, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory nie ponosi kosztów leczenia (w tym kosztu leku i jego podania) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności dla pacjenta: bezpłatne), komparatorami i terapiami stosowanym w II linii (substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 743 (Baas 2021) wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym

błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

3.5 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach.
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego.

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego, zdefiniowano jako stosowanie chemioterapii standardowej (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatiną lub karboplatiną.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

3.6 Opis modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Z modelu ekonomicznego, przygotowanego przez firmę Paraxel i dostarczonego przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb, wykorzystano dane, które były niezdyskontowane. Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w skojarzeniu z

ipilimumabem oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna).

Model jest skroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z pemetrekselem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną wśród pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

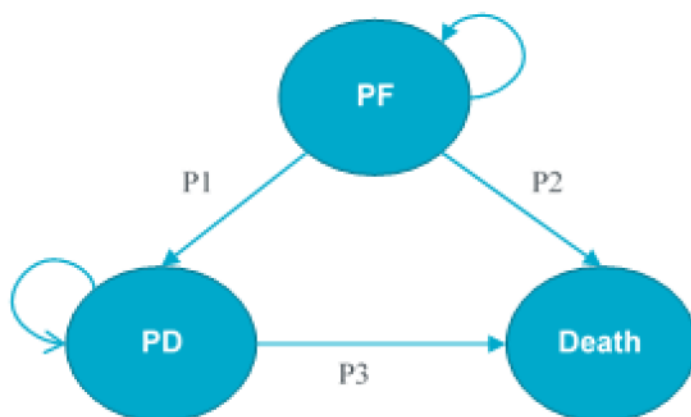
Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych.

3.6.1 Struktura modelu

W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy: stan wolny od progresji (PF, ang. *progression-free*), stan progresji choroby (PD, ang. *progressed disease*) i zgon. Stany zdrowia wyróżnione w modelu odpowiadają głównym (pierwszorzędowym) i drugorzędowym punktom końcowym w badaniu klinicznych CheckMate 743. Struktura modelu jest zgodna z podejściami przyjętymi w poprzednich opublikowanych analizach ekonomicznych dla niwolumabu.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku. Trzy stany zdrowia reprezentują podstawowe stadia choroby w przebiegu złośliwego międzybłoniaka płucnej: stan wolny od progresji (PF) - leczenie w 1 linii MPM, występowanie progresji choroby i zgon. Każdy stan reprezentuje punkt, w którym oczekuje się pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia, od 1 linii leczenia MPM do progresji choroby i zgonu.

Ryc. 1. Struktura modelu.

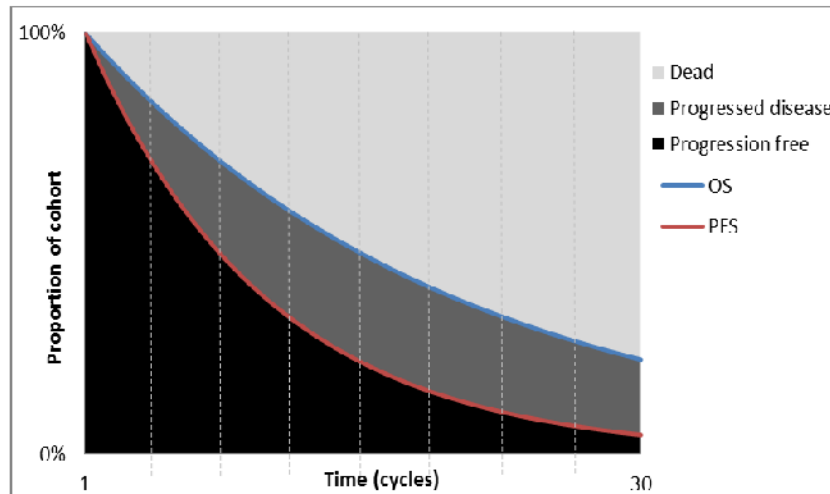


Strzałki przedstawiają możliwe prawdopodobieństwa przejścia w modelu. P1, P2, P3 - prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia, PD-stan po progresji choroby (ang. *progressed disease*), PF- stan bez progresji (ang. *progression-free*).

Wykorzystano model podzielonego przeżycia (PSM, ang. *partitioned survival model*). Model podzielonego przeżycia wymaga obliczenia zajętości stanu z parametrycznych krzywych przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS)

oszacowanych bezpośrednio z badania klinicznego CheckMate 743. Liczba pacjentów zajmujących każdy stan w modelu jest wyprowadzana bezpośrednio ze skumulowanych prawdopodobieństwa przeżycia PFS i OS (pole pod krzywą). Poniższy rysunek przedstawia wizualny opis modelu podzielonego przeżycia.

Ryc. 2. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



dead - zgon; *progressed disease* - progresja choroby; *progression free* - bez progresji choroby.

Pacjenci w stanie PF są leczeni niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub komparatorem, tj. pemetrekselem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. W modelu ekonomicznym, przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na podstawie danych z badania CheckMate 743 dla zdarzeń PFS zdefiniowanych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W związku z tym, PFS wykorzystano w celu określenia czasu trwania leczenia. Takie podejście nie jest odpowiednie w przypadku, gdy pacjenci przerywają leczenie bez wystąpienia progresji z powodu toksyczności, co powoduje przeszacowanie czasu trwania leczenia w oparciu o PFS. Innym przypadkiem, w którym PFS może nie być odpowiedni do szacowania czasu trwania leczenia, jest sytuacja, w której pacjenci leczeni NIV+IPI kontynuują leczenie po progresji, zgodnie z oceną korzyści klinicznych i tolerancji przez badacza, co może powodować niedoszacowanie czasu trwania leczenia. Ponadto, w badaniu CheckMate 743 uwzględniono, że leczenie NIV+IPI nie może trwać dłużej niż 2 lata.

Analiza danych na podstawie badania CheckMate 743 wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera dla PFS zarówno dla NIV+IPI, jak i CHT, znajdują się powyżej krzywych Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia (DoT, *duration of treatment*). Krzywa KM dla czasu trwania leczenia w grupie CHT osiąga 0% po 6 cyklach, zgodnie z zaplanowanym w badaniu schematem leczenia. Z tego względu, podstawowy czas trwania leczenia w modelu opiera się na danych dotyczących DoT dla NIV+IPI i CHT.

W celu dostosowania podawania uwzględnionych w analizie terapii przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie głównych elementów analizy wpływu na budżet.

Tab. 41. Główne elementy analizy wpływu na budżet.

Element analizy ekonomicznej	Założenie analizy
Metoda analityczna	Model podzielonego przeżycia z wyróżnieniem 3 stanów zdrowia: PF, PD i zgon
Horyzont czasowy analizy	2-letni
Długość cyklu	Tydzień
Dyskontowanie	Brak
Ramiona analizy	<ul style="list-style-type: none"> • NIV+IPI • CHT, tj. PEM+CIS/KAR
Korekta połowy cyklu	Tak*

PEM+CIS/KAR - pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną; *oszacowania w połowie cyklu w każdym stanie zdrowia, przy uwzględnieniu średniej liczby pacjentów obecnych na początku i na końcu każdego cyklu.

3.6.2 Przejścia między stanami zdrowia

W modelu stany zdrowia PF, PD i zgon były modelowane przy użyciu metody podzielonego przeżycia. Skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia PFS i OS wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów przebywających w poszczególnych stanach modelu za pomocą następujących równań:

$$PF = P(PFS)$$

$$zgon = 1 - P(OS)$$

$$PD = P(OS) - P(PFS)$$

W modelu wykorzystano wyniki badania CheckMate 743 z datą odcięcia kwiecień 2020 (mediana okresu obserwacji - 29,7 mies.). Okres obserwacji w badaniu klinicznym jest krótszy niż horyzont czasowy przyjęty w analizie (20-letni). W badaniu klinicznym zgon wystąpił u 77% pacjentów w grupie NIV+IPI i u 85% pacjentów w grupie CHT. Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych pochodzących z badania CheckMate 743, a następnie wykorzystano do ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania. Przyjęty sposób oszacowania skumulowanego PFS i OS dla 20-letniego horyzontu czasowego analizy jest zgodny z wytycznymi NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*) (Rutherford 2020, Latimer 2013).

Przy wyborze parametrycznych krzywych przeżycia najlepiej opisujących PFS i OS zastosowano następujące kroki:

- testowano założenie o proporcjonalności efektów - za pomocą testu Grambscha i Therneaua oraz wizualnie oceniano, czy krzywe przeżycia w grupie NIV+IPI i CHT są równoległe na wykresach zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu skumulowanych szans oraz standaryzowanej krzywej normalnej od logarytmu czasu;
- w przypadku potwierdzenia proporcjonalności efektów badano parametryczne rozkłady przeżycia, a w przypadku braku proporcjonalności rozważano niezależne modele przeżycia;
- w celu oceny najlepszego dopasowania zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike's Information Criterion*) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne

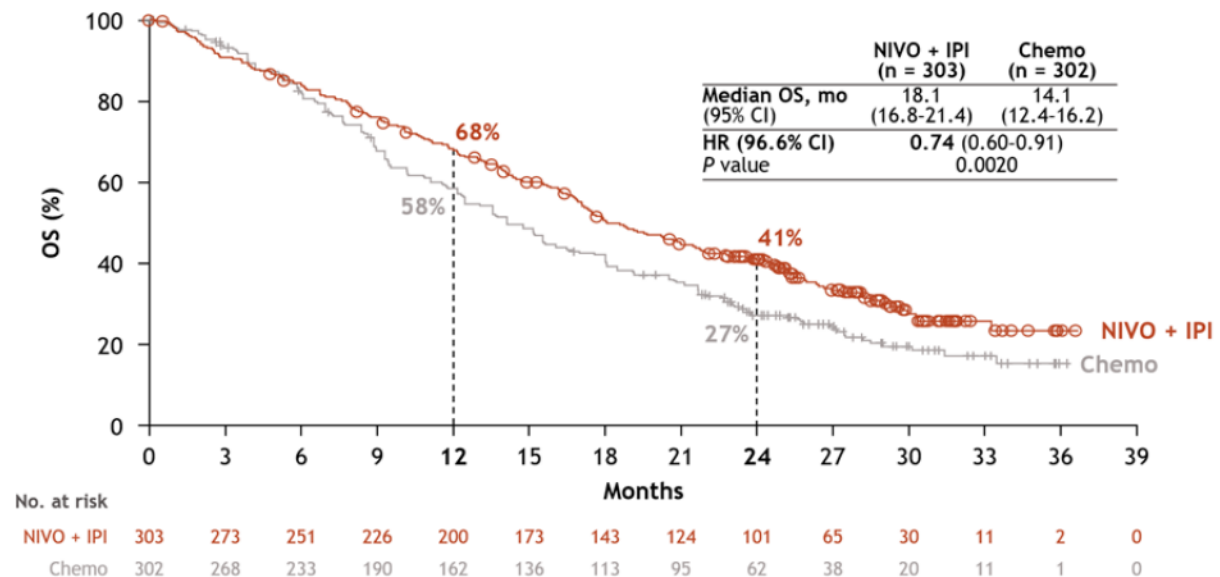
(BIC, ang. *Bayes Information Criterion*), przy czym za optymalny uznano ten model, dla którego kryterium informacyjne ma najniższą wartość;

- ostatecznego wyboru parametrycznego rozkładu przeżycia dokonano na podstawie oceny dokładności dopasowania i klinicznej wiarygodności oszacowanego przeżycia
- w przypadku braku proporcjonalności efektów oceniano niezależne modele przeżycia; podobnie jak w przypadku proporcjonalnych efektów oceniano dokładność dopasowania i kliniczną wiarygodność oraz przeprowadzono kontrolę wzrokową.

3.6.3 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów otrzymujących nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z grupą chemioterapii (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002) (Baas 2021) - patrz wykres poniżej.

Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): NIVO+IPI vs CHT.

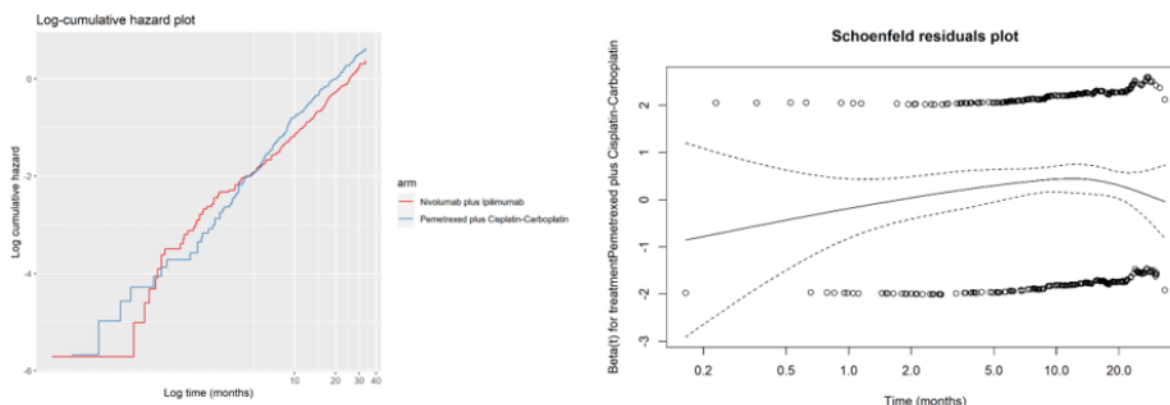


3.6.3.1 Testowanie założeń o proporcjonalności efektów

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Test korelacji Grambscha i Therneaua nie odrzucił założenia proporcjonalnego hazardu (p=0,34), jednak ocena wizualna wykresu reszt Schoenfelda dostarcza pewnych dowodów na nieproporcjonalność - patrz rycina poniżej.

Eksperti kliniczni uznali niezależne modele za bardziej odpowiednie do modelowania OS biorąc pod uwagę na odmienny mechanizm działania i kinetykę przeżycia immunoterapii w porównaniu ze standardową chemioterapią. Ze względu na niejednoznaczny charakter oceny proporcjonalności, krzywe zależne były nadal oceniane pod kątem dopasowania wizualnego i walidacji zewnętrznej.

Ryc. 4. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.



3.6.3.2 Niezależne modele przeżycia

Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia całkowitego w grupie chemioterapii jest opisany rozkładem gamma i rozkładem log-logistycznym - patrz poniższa tabela.

Tab. 42. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie CHT.

Rozkład	AIC	BIC
gamma	1 737,23	1 744,65
log-logistyczny	1 737,31	1 744,73
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 737,75	1 748,89
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 737,85	1 748,98
uogólniony gamma	1 738,71	1 749,84
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 738,81	1 749,94
Weibulla	1 739,22	1 746,64
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 739,28	1 754,12
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 739,67	1 754,51
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 739,70	1 754,54
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 740,23	1 758,78
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 741,60	1 760,15
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 743,09	1 761,64
Gompertza	1 749,37	1 756,79
log-normalny	1 749,58	1 757,00
wykładniczy	1 756,98	1 760,69

W analizie podstawowej wybrano rozkład gamma ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC wykazano, że najlepiej dopasowany model przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest opisany rozkładem Weibulla i rozkładem gamma - patrz poniższa tabela.

Tab. 43. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie NIV+IPI.

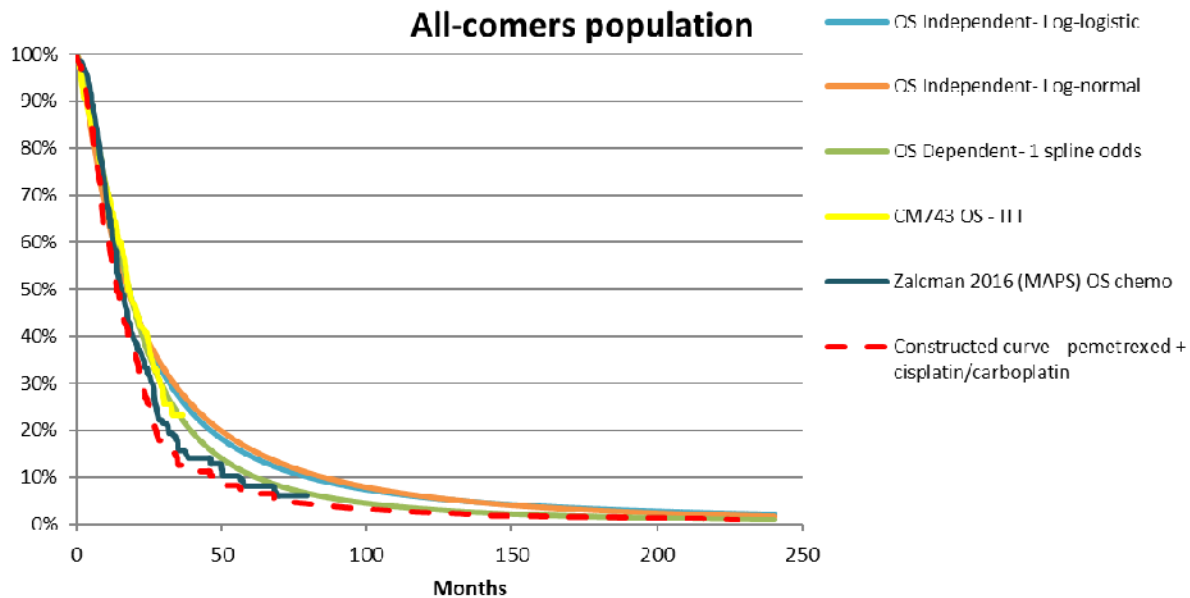
Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1 703,26	1 710,68
gamma	1 703,74	1 711,17
Gompertza	1 704,14	1 711,57
uogólniony gamma	1 705,11	1 716,25
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 705,23	1 716,37
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 705,75	1 720,61
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 706,39	1 721,24
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 706,54	1 721,40
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 706,55	1 725,12
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 706,89	1 725,46
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 707,47	1 726,04
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 707,77	1 718,91
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 708,74	1 719,88
wykładniczy	1 709,84	1 713,55
log-logistyczny	1 710,87	1 718,30
log-normalny	1 720,36	1 727,79

Ze względu na brak dostępnych danych dla immunoterapii w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej, eksperci kliniczni uznali, że dane z badania MAPS i rejestru SEER powinny być wykorzystane jako punkt odniesienia przy wyborze krzywej dla NIV+IPI. Zasugerowano wybranie krzywych dających szacunki wyższe niż w grupie chorych stosujących pemetreksed z cisplatyną w badaniu MAPS w 5. roku. Na tej podstawie wybrano osiem rozkładów: rozkład wykładniczy, rozkład log-logistyczny, rozkład log-normalny, krzywą sklejaną szans z 1 węzłem, krzywą sklejaną szans z 2 węzłami, krzywą sklejaną szans z 3 węzłami, krzywą sklejaną normalną z 1 węzłem i krzywą sklejaną normalną z 3 węzłami. Wybrane rozkłady oceniono w odniesieniu do krzywej skonstruowanej dla chemioterapii, co wykazało, że jedynie krzywa sklejana szans z 1 węzłem, rozkład log-logistyczny i rozkład log-normalny miały prognozy przeżycia większe niż skonstruowana krzywa. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe wykreślone zgodnie z danymi z badania CheckMate 743 dla NIV+IPI, badania MAPS dla pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną oraz krzywą skonstruowaną dla pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną/karboplatiną.

Rozkład prawdopodobieństwa przeżycia dla krzywej sklejanej szans z 1 węzłem pokrywa się z krzywą skonstruowaną dla chemioterapii (na podstawie badania MAPS). **W związku z tym w analizie podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, ze względu na lepsze dopasowanie (zgodnie z kryteriami AIC i BIC, patrz powyższa tabela) niż rozkład log-**

normalny. W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny i krzywą sklejaną szans z 1 węzłem.

Ryc. 5. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana szans z 1 węzłem).



Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI i CHT.

Tab. 44. Parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-logistyczny) i CHT (rozkład gamma).

Grupa	Rozkład	Parametr			
		mu	sigma	kształt	skala
NIV+IPI	log-logistyczny	-	-	1,49	18,25
CHT	gamma	1,52	0,08	-	-

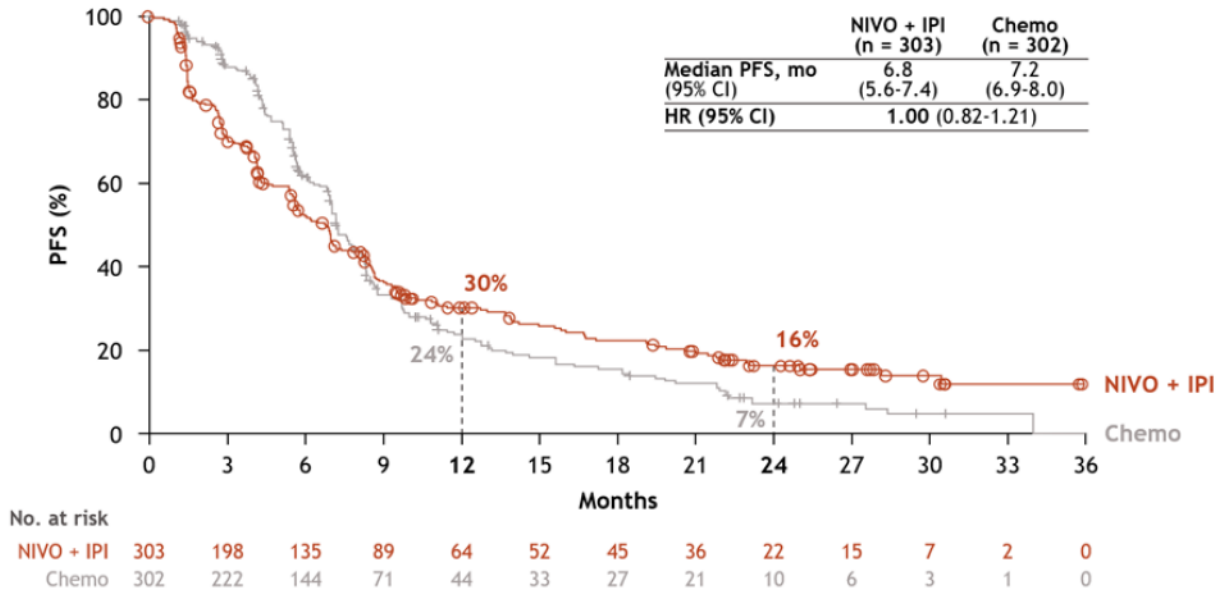
Korekta przeżycia całkowitego

Należy zaznaczyć, że model zawiera korektę przeżycia całkowitego. W przypadku gdy ekstrapolowana śmiertelność była poniżej ogólnej śmiertelności w populacji, w analizie przyjmowano, że śmiertelność jest równa ogólnej śmiertelności w populacji w danym wieku.

3.6.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała porównywalne ryzyko progresji w obu analizowanym grupach (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns) (Baas 2021) - patrz wykres poniżej.

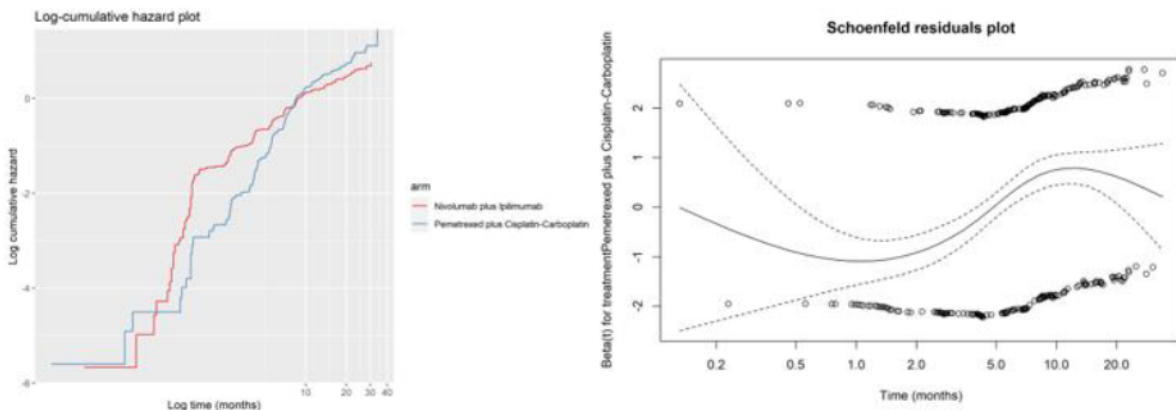
Ryc. 6. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): NIV+IPI vs CHT.



3.6.4.1 Testowanie założeń o proporcjonalności efektów

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Wizualnie wydaje się, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione, biorąc pod uwagę nieliniowość i skrzyżowanie krzywych widoczne na wykresie skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu (patrz rycina poniżej). Test korelacji Grambscha i Therneaua potwierdził odrzucenie hipotezy zerowej proporcjonalności ($p < 0,001$). W związku z tym w modelowaniu PFS zastosowano niezależnie krzywe parametryczne dopasowane osobno do obu analizowanych grup.

Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.



3.6.4.2 Niezależne modele przeżycia

Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii jest opisany krzywą sklejaną szans z 2 węzłami oraz krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami - patrz poniższa tabela.

Tab. 45. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie CHT.

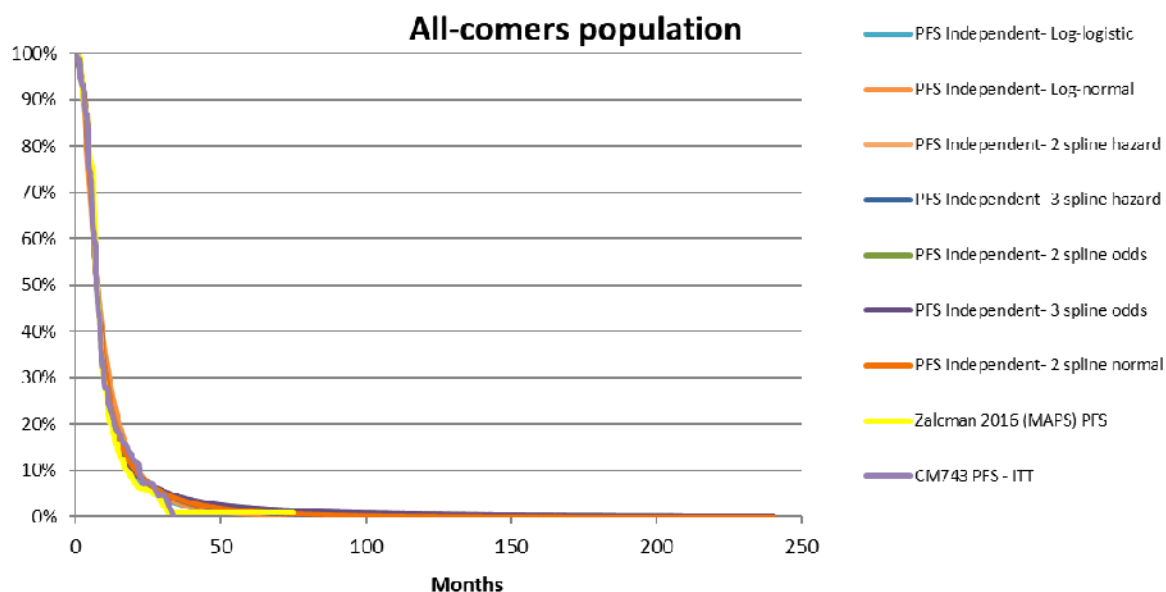
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 331,46	1346,30
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 332,28	1347,12
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 332,35	1347,20
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 333,52	1352,07
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 333,82	1352,38
log-normalny	1 355,49	1362,91
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 333,90	1352,46
log-logistyczny	1 336,30	1343,73
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 337,63	1348,76
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 345,44	1356,57
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 347,37	1358,50
gamma	1 353,93	1361,35
uogólniony gamma	1 349,79	1360,92
Weibulla	1 365,31	1372,73
Gompertza	1 393,66	1401,08
wykładniczy	1 400,95	1404,66

Oszacowania przeżycia w różnych przelomowych punktach rozkładów PFS w ramieniu PEM+CIS/KAR porównano z oszacowaniami przeżycia z badania CheckMate 743 i badania MAPS (Zalcman 2016). Wystąpiły pewne różnice w przeżywalności po 2 latach między wynikami badania CheckMate 743 i badania MAPS. Analiza wykazała, że najlepiej dopasowanym rozkładem, wykazującym podobne przeżycie po 6 miesiącach i po roku w porównaniu z badaniem CheckMate 743, jest krzywa sklejana szans z 2 węzłami. Jednak może nieco zawyżać przeżycie bez progresji po 2 latach w porównaniu z badaniem CheckMate 743. Inne najlepiej dopasowane krzywe również nieznacznie przeszacowują PFS w 2. roku.

Na poniższym wykresie przedstawiono najlepiej dopasowane modele parametryczne (zgodnie z kryterium informacyjnym AIC) dla PFS w grupie CHT w dłuższym horyzoncie czasowym.

Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie CHT (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa

sklejana szans z 2 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami i krzywa sklejana normalna z 2 węzłami).



Ostatecznie, w analizie podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, ze względu na niewielką różnicę w przeżywalności do 1. roku w porównaniu z danymi z badań CheckMate 743 i IMAPS.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii jest opisany rozkładem gamma i rozkładem log-logistycznym - patrz poniższa tabela.

Tab. 46. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie NIV+IPI

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1432,95	1451,52
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1434,20	1452,76
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1439,42	1457,99
uogólniony gamma	1446,96	1458,10
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1447,50	1462,35
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1447,76	1458,90
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1449,31	1464,17
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1451,71	1466,57
log-normalny	1453,04	1460,46
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1453,52	1464,66
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1453,66	1464,81
log-logistyczny	1461,66	1469,09
Gompertza	1479,02	1486,45

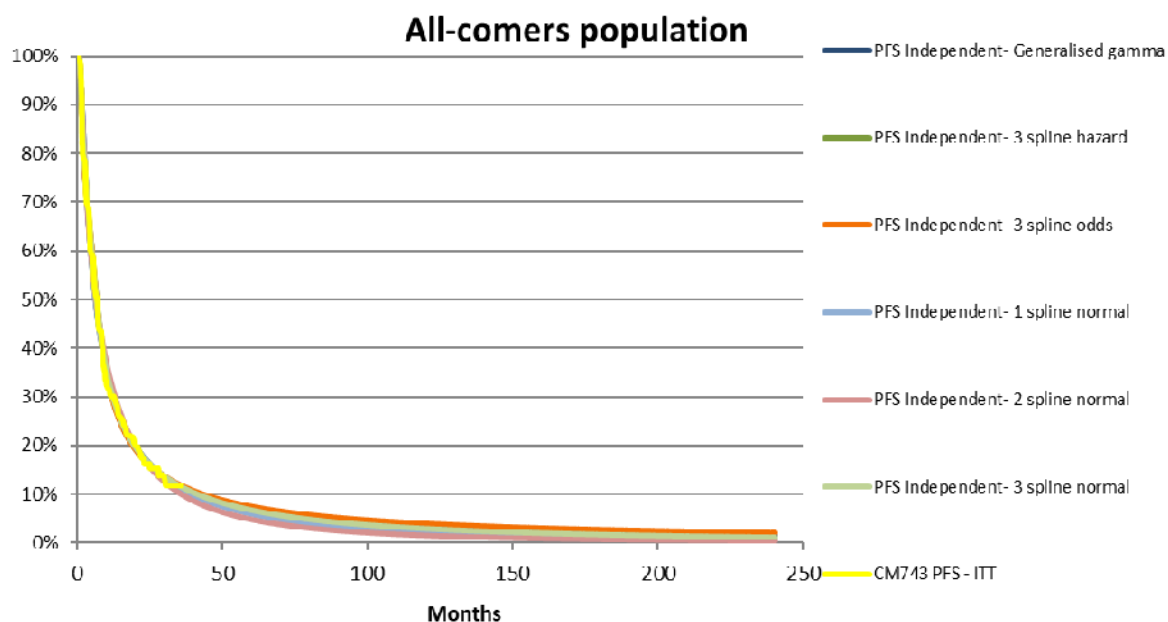
Rozkład	AIC	BIC
wykładniczy	1491,68	1495,40
Weibulla	1492,67	1500,10
gamma	1493,68	1501,10

Najbardziej optymistyczne szacunki uzyskano dla rozkładu Gompertza, jednak przyjęcie tego rozkładu do oszacowania PFS w grupie NIV+IPI byłoby klinicznie nieprawdopodobne, biorąc pod uwagę wyższe szacunki PFS niż OS w 15. i 20. roku. Najlepiej oceniany rozkładem jest krzywa sklejana szans z 1 węzłem, jednak jest drugim najbardziej optymistycznym rozkładem, a szacunki PFS, analogicznie jak rozkład Gompertz, wydają się być zbyt wysokie w porównaniu z wybraną krzywą OS.

Na poniższym schemacie przedstawiono 6 najlepszych rozkładów (zgodnie z kryterium informacyjnym AIC, patrz powyższa tabela). Wybrane rozkłady nakładają się z krzywą Kaplana-Meiera z badania CheckMate 743, zapewniając dobre dopasowanie do danych z badania klinicznego, oraz wskazują na pewne różnice w ekstrapolacji długoterminowej.

Ostatecznie, w analizie podstawowej wybrano rozkład uogólniony gamma, biorąc pod uwagę nieco niższe szacunki w porównaniu do krzywej skleanej szans z 1 węzłem i ścisłe dopasowanie do danych z badania CheckMate 743.

Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami, krzywa sklejana normalna z 1 węzłem, krzywa sklejana normalna z 2 węzłami, krzywa sklejana normalna z 3 węzłami).



Przeprowadzono również dodatkowe dostosowanie krzywych przeżycia poza okresem obserwacji w badaniach, aby upewnić się, że uzyskane oszacowania przeżycia były wiarygodne i zwalidowane. Na przykład, jeśli PFS był większy niż OS w dowolnym momencie

zakładano, że PFS jest równoważny z OS, tak aby uniknąć klinicznie nieprawdopodobnego scenariusza.

Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI i CHT.

Tab. 47. Parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma) i CHT (rozkład log-logistyczny).

Grupa	Rozkład	Parametr				
		mu	sigma	Q	kształt	skala
NIV+IPI	uogólniony gamma	1,52	1,20	-0,66	-	-
CHT	log-logistyczny	-	-	-	2,26	7,44

3.6.5 Czas leczenia

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiere dla czasu trwania leczenia w grupie NIV+IPI i CHT. Biorąc pod uwagę dojrzałość danych dotyczących czasu trwania leczenia z badania, w analizie wykorzystano bezpośrednio dane z krzywej KM.



Przyjęto, że leczenie pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną można przyjmować przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli zgodnie z badaniem CheckMate 743, a leczenie nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem nie dłużej niż 2 lata.

3.6.6 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Analizowana populacja odpowiada populacji chorych włączonych do badania CheckMate 743.

Charakterystyka wyjściowa chorych (średni wiek 68,2 lata, odsetek mężczyzn 78,2%) w modelu została oparta na charakterystyce wyjściowej chorych w populacji badania CheckMate 743.

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie podstawowej wyniosła 1,82 m². W analizie wrażliwości wartość powierzchni ciała odchyłono o ±20%.

Masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto na poziomie 80,0 kg, tak aby dawkowanie nivolumabu w badaniu klinicznym było zgodne z dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz rozdz. 3.7).

Dane dotyczące powierzchni ciała i masy ciała pacjenta posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków.

Tab. 48. Charakterystyka populacji w badaniu CheckMate 743.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	68,2	CheckMate 743
Kobiety, %	22,8%	
Mężczyźni, %	78,2	
Powierzchnia masy ciała, m ²	BC: 1,82; SA 1: 2,19; SA 2: 1,46	
Masa ciała, kg	80,0	założenie

3.6.7 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2020) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2021). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1 Analizy ekonomicznej).

3.6.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa na całkowite koszty terapii oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa może być czynnikiem znacząco różnicującym porównywane opcje terapeutyczne w analizie efektywności i użyteczności kosztów. Stąd w modelu uwzględniono profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem porównywanych terapii.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące z częstością co najmniej 2% na podstawie badania CheckMate 743. Częstość

występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 743.

Zdarzenie niepożądane	NIV+IPI	CHT
Neutropenia	0,67%	15,14%
Anemia	0,33%	11,27%
Biegunka	3,3%	0,7%
Astenia	0,0%	4,2%
Podwyższone stężenie lipazy	4,3%	0,4%
Trombocytopenia	0,7%	3,5%
Nudności	0,3%	2,5%
Wymioty	0,0%	2,1%
Podwyższone stężenie amylazy	2,3%	0,0%
Leukopenia	0,0%	2,8%

Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 2%.

W modelu ekonomicznym koszt i utratę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przypisywano jednorazowo w 1 cyklu wszystkim pacjentom. Założono, że koszt obejmuje czas trwania zdarzenia niepożądanego, który uwzględniony jest również do oszacowania utraty użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wykorzystano do skorygowania utraty użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tab. 50. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło
Neutropenia	30,03	badanie CheckMate 743
Anemia		
Biegunka	19,50	
██████	██████	████████████████████
Podwyższone stężenie lipazy	N/A	badanie CheckMate 743
Trombocytopenia	30,03	
Nudności	19,50	
Wymioty		
Podwyższone stężenie amylazy	N/A	
Leukopenia	30,03	

3.6.9 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji

W analizie przyjęto, że w przypadku niepowodzenia leczenia nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią, tj. pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, w 1 linii (stan PD), część chorych, tj. 44% i 41% chorych odpowiednio w grupie

NIV+IPI i CHT zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu CheckMate 743, otrzyma leczenie kolejnej linii. Założono, że pacjenci w ramach 2 linii leczenia otrzymają kolejną systemową terapię przeciwnowotworową. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7 Dawkowanie

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przyjęto dawkowanie takie jak w badaniu CheckMate 743, tj. 3 mg/kg niwolumabu co 2 tygodnie i 1 mg/kg ipilimumabu co 6 tygodni. Przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do momentu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, lub wystąpienia innych okoliczności określonych w protokole, ale nie dłużej niż 2 lata zgodnie z badaniem CheckMate 743.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg co 3 tygodnie. Stała dawka niwolumabu, w porównaniu do dawkowania w zależności od masy ciała, została przyjęta w oparciu o dane farmakokinetyczne (EMA Opdivo).

W związku z powyższym, średnią masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto na poziomie 80,0 kg, tak aby miesięczna dawka niwolumabu była zgodna z ChPL. Przy takim założeniu, przyjęte dawkowanie nie wpływa na koszt terapii w ramieniu interwencji

Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną

Analogicznie jak dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, dawkowanie dla standardowej chemioterapii przyjęto na podstawie badania CheckMate 743. Pemetreksed podawano w dawce 500 mg/m² w połączeniu z cisplatyną (w dawce 75 mg/m²) lub karboplatyną (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto dawkę 550 mg) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 (21-dniowych) cykli.

Chemioterapia w II linii

Dawkowanie dla pemetreksedu w monoterapii i w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną przyjęto analogicznie jak w I linii, tj. na podstawie badania CheckMate 743 (patrz powyżej).

Terapie przyjęte w II linii leczenia, tj. gemcytabina, winorelbina i doksorubicyna, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych (Gemsol ChPL, Navelbine ChPL, Navelbine kapsułki ChPL, Doxorubicin-Ebewe ChPL) nie są wskazane do stosowania w złośliwym międzybłoniaku płucnej. W związku z tym dawkowanie dla tych terapii przyjęto w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej i badania kliniczne na poziomie:

- 1 000 mg/m² dla gemcytabiny podawane w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (NCCN 2021¹);
- 30 mg/m² co tydzień dla winorelbiny podawanej dożylnie (NCCN 2021, Stebbing 20091);
- 60 mg/m² co tydzień dla winorelbiny podawanej doustnie (Fennell 20211);
- 60 mg/m² co 3 tygodnie dla doksorubicyny (Scherpereel 20111);
- w schemacie gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną: 1 000 mg/m² dla gemcytabiny podawane w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (NCCN 2021¹); 80 mg/m² dla cisplatyny podawane co 3 tyg. (NCCN 2021) i 550 mg dla karboplatyny podawane co 3 tyg. (analogicznie jak w schemacie PEM+KAR ze względu na brak dla schematu GEM+KAR).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu ekonomicznym.

Tab. 52. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
I linia				
NIV+IPI	niwolumab	3 mg/kg	co 2 tyg.	CheckMate 743
	ipilimumab	1 mg/kg	co 6 tyg.	
CHT*	pemetreksed	500 mg/m ²	co 3 tyg.	
	cisplatyna	75 mg/m ²	co 3 tyg.	

¹ analogiczne dawkowanie stosowane jest w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (Gemsol ChPL, Navelbine ChPL, Navelbine kapsułki ChPL, Doxorubicin-Ebewe ChPL).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	
II linia				
PEM+CIS	pemetreksed	500 mg/m ²	co 3 tyg.	CheckMate 743
	cisplatyna	75 mg/m ²	co 3 tyg.	
PEM+KAR	pemetreksed	500 mg/m ²	co 3 tyg.	
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	
GEM	gemcytabina	1 000 mg/m ²	1., 8. i 15. dzień 28-dniowego cyklu	NCCN 2021
PEM	pemeteksed	500 mg/m ²	co 3 tyg.	CheckMate 743, NCCN 2021
WIN i.v.	winorelbina	30 mg/m ²	co tydzień	NCCN 2021, Stebbing 2009
WIN p.o.	winorelbina	60 mg/m ²	co tydzień	Fennell 2021
DOX	doksorubicyna	60 mg/m ²	co 3 tyg.	Scherpereel 2001
GEM+CIS/KAR	gemcytabina	1 000 mg/m ²	1., 8. i 15. dzień 28-dniowego cyklu	NCCN 2021
	cisplatyna	80 mg/m ²	co 3 tyg.	NCCN 2021
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	analogicznie jak w schemacie z PEM [^]

Wartość powierzchni ciała i masy ciała pacjentów przyjęte w obliczeniu dawek leków przedstawiono w charakterystyce populacji w rozdz. 3.6.6; *dla chemioterapii przyjęto, że 63% stosuje pemetreksed w połączeniu z cisplatyną i 37% pemetreksed w połączeniu z karboplatyną; **pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; ze względu na danych dotyczących dawkowania dla karboplatyny w schemacie z gemcytabiną przyjęto dawkowanie analogiczne jak w schemacie z pemetreksedem.

3.8 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się być niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:



- leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL z dnia 12 października 2021 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL z dnia 7 września 2021 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/20201/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ z dnia 9 lipca 2021 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

3.8.1 Koszty zakupu leków w I i II linii

Koszt zakupu

pemetreksedu - 1,36 PLN/mg, cisplatyny - 0,76 PLN/mg, karboplatyny - 0,31 - PLN/mg, gemcytabiny - 0,10 PLN/mg, winorelbiny podawanej dożylnie - 2,27 PLN/mg, winorelbiny podawanej doustnie - 6,80 PLNA/mg, doksorubicyny - 7,71 PLN/mg. Koszty zakupu leków są takie same z perspektyw NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab, ipilimumab - katalog B, pozostałe leki - katalog C wykazu leków refundowanych).

W analizie nie uwzględniono kosztów premedykacji, tj. kosztów stosowania kwasu foliowego i witaminy B12 stosowanych przed rozpoczęciem właściwego leczenia zgodnie z badaniem CheckMate 743. Biorąc pod uwagę, podobne dawkowanie w obu analizowanych grupach koszt premedykacji ni jest kosztem różnicującym obie terapie.

Tab. 53. Koszty zakupu leków w I i II linii MPM.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg		Koszt na cykl leczenia, PLN	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
I linia				
pemetreksed	1,36	1,36	413,23	413,23
cisplatyna*	0,76	0,76	BC: 21,78 SA1: 34,57 SA2: 0,00	BC: 21,78 SA1: 34,57 SA2: 0,00
karboplatyna*	0,31	0,31	BC: 21,25 SA1: 0,00 SA2: 57,44	BC: 21,2 SA1: 0,00 SA2: 57,44
II linia				

Lek	Koszt na mg, PLN/mg		Koszt na cykl leczenia, PLN	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
pemetreksed	1,36	1,36	413,23	413,23
cisplatyna (w schemacie PEM+CIS)	0,76	0,76	34,57	34,57
karboplatyna (w schemacie PEM+CIS)	0,31	0,31	57,44	57,44
gemcytabina	0,10	0,10	137,43	137,43
winorelbina i.v.	2,27	2,27	123,97	123,97
winorelbina p.o.	6,80	6,80	743,81	743,81
doksorubicyna	7,71	7,71	281,03	281,03
cisplatyna (w schemacie GEM+CIS)	0,76	0,76	18,44**	18,44**
karboplatyna (w schemacie GEM+CIS)	0,31	0,31	28,72**	28,72**

Cykl - 1 tydzień; koszt na cykl dla cisplatyny i karboplatyny oszacowano, przy założeniu, że 63%/100%/0% przyjmuje pemetreksed w połączeniu z cisplatyną, a 37%/0%/100% w połączeniu z karboplatyną (BC/SA1/SA2); **przy założeniu, że połowa chorych (50%) stosuje gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną, a druga połowa w połączeniu z karboplatyną.

3.8.2 Koszty podania leków w I i II linii

W modelu ekonomicznym przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu, a podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii - w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. oraz Zarządzenia Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 września 2021 r.

Tab. 54. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00

3.8.3 Koszty monitorowania leczenia w I i II linii

Koszty monitorowania leczenia w I i II linii oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (stosowanego w ramach programu lekowego) w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia niedrobnokomórkowego

raka płuca, ze względu na brak programu lekowego leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej

- dla schematów i substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii zarówno w I, jak i w II linii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Tab. 55. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	3 927,00	72,56
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,4	1 622,40**	31,09

*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).

Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych ze stanem zdrowia, tj. ze stanem przed progresją lub po progresji. Przyjęto, że większość badań związanych z kwalifikacją do leczenia, monitorowaniem choroby i leczenia, m. in. morfologia krwi, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, RTG i EKG, wykonywanych jest w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

3.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 uwzględniono: neutropenię, anemię, trombocytopenię, leukopenię, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, podwyższone stężenie lipazy i podwyższone stężenie amylazy.

Neutropenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu, tj. neutropenia, anemia, trombocytopenia i leukopenia przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej dwóch specjalistycznych wizyt 1-ego typu lub hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń przyjęto jako średnią kosztu specjalistycznych wizyt 1-ego typu, przypisanego w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ, oraz kosztu hospitalizacji oszacowanego jako średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP)).

Tab. 56. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia neutropenii, anemii, trombocytopenii i leukopenii (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	11 904,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	22 640,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	16 032,00

Biegunka, wymioty, nudności

Dla biegunki i wymiotów przyjęto, że leczenie odbywa się w ramach specjalistycznych wizyt 1-ego lub 2-ego typu oraz hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: F46 (choroby jamy brzusznej) i K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe), a dla nudności - w ramach w ramach specjalistycznych wizyt 1-ego lub 2-ego typu oraz hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe). Koszt poszczególnych zdarzeń oszacowano jako średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji.

Tab. 57. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki, wymiotów i nudności (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	7,00
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00
5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653	1 653,00

Astenia, podwyższone stężenie lipazy/amylazy

W przypadku astenii, podwyższonego stężenia lipazy i podwyższonego stężenia amylazy przyjęto, że chory jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2021/DSOZ.

Tab. 58. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia astenii, podwyższonego stężenia amylazy i lipazy (Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , które w modelu naliczane są w 1. tygodniu leczenia.

Tab. 59. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Neutropenia	1 849,12	1 849,12
Anemia	1 849,12	1 849,12
Biegunka	900,50	900,50
Astenia	44,00	44,00
Podwyższone stężenie lipazy	44,00	44,00
Trombocytopenia	1 849,12	1 849,12
Nudności	590,67	590,67
Wymioty	900,50	900,50
Podwyższone stężenie amylazy	44,00	44,00
Leukopenia	1 849,12	1 849,12

3.8.5 Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)

Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej) przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu raka płuc w latach 201-2021 (patrz tabela poniżej). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 60. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)>

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)	6 815,91	6 815,91	AWA Targisso 2021
	10 308,70	10 308,70	AWA Opdivo 2021
	6 084,85	6 084,85	AWA Alunbrig 2020
	10 423,26	10 423,26	AWA Lorviqua 2020
	6 551,72	6 551,72	AWA Tecentriq 2020
	10 282,45	10 282,45	CEA Keytruda 2019
	6 398,28	6 398,28	CEA Imfinzi 2019
	10 015,39	10 015,39	CEA Keytruda 2019b
	8 360,07	8 360,07	średnia

3.9 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.10 Podsumowanie założeń analizy

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 61. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	ITT w badaniu CheckMate 743	równy rozkład czynników prognostycznych	3.6.6
Horyzont czasowy	2 lata	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.4
Model przeżycia całkowitego dla NIV+IPI	rozkład log-logistyczny	wiarygodność kliniczna, lepsze dopasowanie w porównaniu z innymi wiarygodnymi rozkładami	3.6.3
Model przeżycia całkowitego dla CHT	rozkład gamma	najlepsze dopasowanie pod względem kryteriów informacyjnych AIC i BIC	3.6.3
Model przeżycia wolnego od progresji dla NIV+IPI	rozkład uogólniony gamma	dobre dopasowanie, wiarygodność kliniczna, spójność z wybraną krzywą OS	3.6.4
Model przeżycia wolnego od progresji dla CHT	rozkład log-logistyczny	wiarygodność kliniczna	3.6.4
Masa ciała pacjentów	80,0 kg	założenie	3.6.6
Powierzchnia ciała pacjentów	1,82 m ²	badanie CheckMate 743	3.6.6
Zdarzenia niepożądane	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów	badanie CheckMate 743	0
Stopy dyskontowe	0% efekty, 0% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.9

Tab. 62. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
pemetreksed	1,36	1,36
cisplatyna	0,76	0,76

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
karboplatyna	0,31	0,31
gemcytabina	0,10	0,10
winorelbina i.v.	2,27	2,27
winorelbina p.o.	6,80	6,80
doksorubicyna	7,71	7,71
Koszty podania schematów leczenia, PLN/cykl		
NIV+IPI	243,36	243,36
PEM+CIS/KAR	130,00	130,00
GEM	292,50	292,50
PEM	130,00	130,00
WIN i.v.	390,00	390,00
WIN p.o.	0,00	0,00
DOX	130,00	130,00
GEM+CIS/KAR	390,00	390,00
Koszty monitorowania leczenia, PLN/cykl		
NIV+IPI	75,26	75,26
PEM+CIS/KAR	31,09	31,09
GEM	31,09	31,09
PEM	31,09	31,09
WIN i.v.	31,09	31,09
WIN p.o.	31,09	31,09
DOX	31,09	31,09
GEM+CIS/KAR	31,09	31,09
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	8 360,07	8 360,07
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Neutropenia	1 849,12	1 849,12
Anemia	1 849,12	1 849,12
Biegunka	900,50	900,50
Astenia	44,00	44,00
Podwyższone stężenie lipazy	44,00	44,00
Trombocytopenia	1 849,12	1 849,12
Nudności	590,67	590,67
Wymioty	900,50	900,50
Podwyższone stężenie amylazy	44,00	44,00
Leukopenia	1 849,12	1 849,12

*koszt jednorazowy uwzględniany w momencie zgonu; **koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

3.11 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3.12 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład przeżycia całkowitego dla NIV+IPI, powierzchnię ciała pacjentów oraz udział pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną/karboplatiną w ramieniu chemioterapii.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 63. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1A	Rozkład OS dla NIV+IPI	log-logistyczny	największa wiarygodność kliniczna	rozkład log-normalny	wiarygodność kliniczna	3.6.3.2
1B				krzywa sklejana szans z 1 węzłem	wiarygodność kliniczna, lepsze dopasowanie niż pozostałe rozkłady	3.6.3.2
2A	Powierzchnia ciała pacjentów	1,82 m ²	badanie CheckMate 743	+20%	założenie	3.6.6
2B				-20%		
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

3.13 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

[Redacted content]

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 Section Header]

[Redacted Row 1]		
[Redacted Row 10]		
[Redacted Row 20]		

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

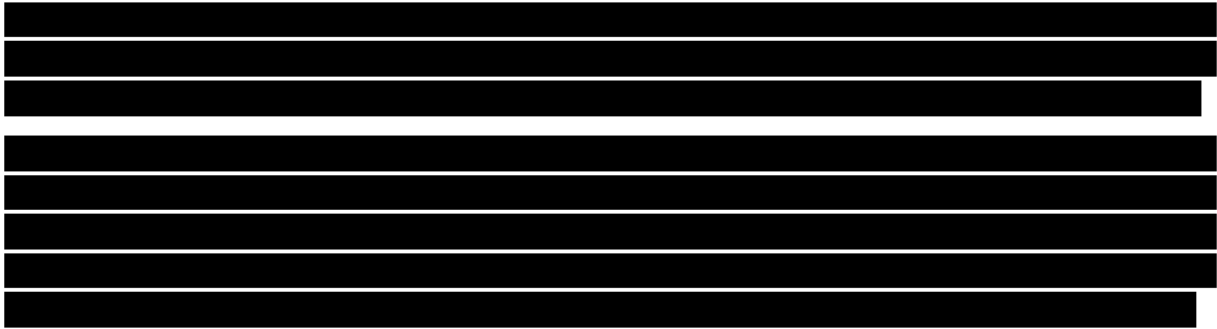
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.



7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), przy czym liczebność populacji jest bardzo ograniczona. Powoduje to w pełni zachowaną kontrolę budżetu płatnika publicznego.

Międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej (rzadkiej) *European Medicines Agency* (EMA), która jest zdefiniowana jako choroba zagrażająca życiu, chronicznie wyniszczająca dotykająca nie więcej niż 5 osób w przeliczeniu na 10 000 (EMA Orphan). W związku z powyższym analizowane wskazanie powinno być oceniane przez pryzmat choroby sieroczej.

Choroby rzadkie wymagają realnego zaangażowania systemu ochrony zdrowia z uwagi na znaczną liczbę takich schorzeń (>6 000) (Eurordis), pomimo niewielkiej częstości występowania poszczególnych chorób. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wskazuje, że zgodnie z celami zrównoważonego rozwoju (ang. *Sustainable Development Goals*) nikt nie powinien „pozostawać w tyle”, także osoby cierpiące na choroby rzadkie. Fakt, że choroba rzadka dotyczy małej liczby osób, nie czyni jej nieistotną lub mniej ważną niż choroby dotykające milionów, pomimo istotnych wyzwań jakie stawiają choroby rzadkie w porównaniu do chorób powszechnych (WHO 2018). Parlament Europejski podkreśla, że pacjenci cierpiący na choroby rzadkie powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci (Rozporządzenie PE 1999).

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

9 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego.

Oszacowano wydatki całkowite, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, dla obu analizowanych scenariuszy oraz wydatki inkrementalne stanowiące różnice między wydatkami ponoszonymi w scenariuszu nowym i istniejącym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2018 opublikowane na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Odsetek pacjentów z międzybłoniakiem płucnej oraz odsetek chorych jedynie terapię systemową w pierwszej linii leczenia przyjęto na podstawie danych literaturowych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prognozowane obciążenia budżetowe w ramach niniejszej analizy oszacowano z wykorzystaniem założeń i wyników analizy ekonomicznej dla 2-letniego horyzontu czasowego. W celu uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych na leczenie w analizowanym stanie klinicznym nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich - uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia. Koszty zakupu leków oszacowano uwzględniając dawkowanie poszczególnych substancji czynnych na podstawie

danych literaturowych, w tym badań klinicznych (niwolumab skojarzeniu z ipilimumabem, pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, winorelbina podawana doustnie, doksorubicyna) oraz wytycznych praktyki klinicznej (gemcytabina w monoterapii i w połączeniu z cisplatyną, winorelbina podawana dożylnie). Jednostkowe koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskich, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagranicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021). Utworzenie wnioskowanego programu lekowego będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

10 Podsumowanie i wnioski

Złośliwy międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim, który spełnia definicję choroby sieroczej (*European Medicines Agency*; EMA Orphan). Szczególnie istotne w przypadku analizowanej populacji chorych jest rokowanie - szacuje się, że w ciągu 5 lat od momentu diagnozy umiera ponad 90% chorych (NCCN 2021).

Liczebność populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), danych literaturowych [REDACTED]

[REDACTED] Dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka (na podstawie KRN) ograniczono uwzględniając odsetki chorych z międzybłoniakiem płucnej, chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego oraz chorych stosujących w ramach I linii leczenia jedynie terapię systemową.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zaznaczyć, że chemioterapia oparta na leczeniu pemetreksedem i związkami platyny, jako jedyna dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce, stanowi standard leczenia od kilkunastu lat. Istnieje więc duża niezaspokojona potrzeba u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, na które odpowiedzią może być połączenie niwolumabu z ipilimumabem.

Finansowanie analizowanej interwencji poprzez utworzenie wnioskowanego programu lekowego, biorąc pod uwagę korzyści kliniczne, przede wszystkim w zakresie wydłużenia

życia chorych w analizowanym wskazaniu, jak również zalecenia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2021, NCCN 2021 i NCI 2021), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

11 Aneks

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 header]					
[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 header]					
[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]

11.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. W analizowanych wskazaniu terapie są stosowane od kilkunastu lat. Nie jest finansowana i stosowana obecnie żadna innowacyjna terapia. W związku z tym wnioskowana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez dostęp do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym populacji wymaga rozszerzenia wskazań w ramach istniejącego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.13	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4, 5	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2, 4.3, 5.2, 5.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.10	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.10	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.4, 3.5	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy
■	[REDAKOWANE]		
	[REDAKOWANE]	■	
	[REDAKOWANE]	■	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
.....	12
.....	13
Tab. 4. Oszacowania liczby chorych ze czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	17
Tab. 5. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.	18
.....	19
.....	19
.....	19
Tab. 9. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy.	20
Tab. 10. Szacowanie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego czerniaka.	20
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	21
Tab. 12. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii I linii.	22
Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii II linii po nieskuteczności chemioterapii.	22
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	23
Tab. 15. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do terapii I linii oraz terapii II linii po nieskuteczności terapii I linii.	24
Tab. 16. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	25
Tab. 17. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.	25
Tab. 18. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (.....) ...	25
Tab. 19. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	26
Tab. 20. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	27
Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	28
Tab. 22. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.	29
.....	30
Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	30
Tab. 25. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie.	31

Tab. 26. Oszacowania liczby chorych z rakiem przetyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	32
Tab. 27. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przetyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.	33
Tab. 28. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego.	34
Tab. 29. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	35
Tab. 30. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	35
Tab. 31. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.	36
Tab. 32. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.	37
Tab. 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	37
Tab. 34. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny i maksymalny.	38
.....	38
Tab. 36. Liczba pacjentów leczonych nivolumabem w ramach programów lekowych	39
.....	40
.....	40
.....	40
Tab. 40. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	41
Tab. 41. Główne elementy analizy wpływu na budżet.	46
Tab. 42. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie CHT.	48
Tab. 43. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie NIV+IPI.	49
Tab. 44. Parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-logistyczny) i CHT (rozkład gamma).	50
Tab. 45. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie CHT.	52
Tab. 46. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie NIV+IPI	53
Tab. 47. Parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma) i CHT (rozkład log-logistyczny).	55
Tab. 48. Charakterystyka populacji w badaniu CheckMate 743.	56
Tab. 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 743.	57
Tab. 50. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	57

[REDACTED]	58
Tab. 52. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.	59
Tab. 53. Koszty zakupu leków w I i II linii MPM.	61
Tab. 54. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL).	62
Tab. 55. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL).	63
Tab. 56. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia neutropenii, anemii, trombocytopenii i leukopenii (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).	64
Tab. 57. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki, wymiotów i nudności (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).	64
Tab. 58. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia astenii, podwyższonego stężenie amylazy i lipazy (Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).	64
Tab. 59. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	65
Tab. 60. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)>	65
Tab. 61. Podsumowanie parametrów.	66
Tab. 62. Podsumowanie parametrów kosztowych.	66
Tab. 63. Scenariusze analizy wrażliwości.	69
Tab. 64. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	70
[REDACTED]	71
[REDACTED]	71
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	76
[REDACTED]	76
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	79
[REDACTED]	81



Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.	44
Ryc. 2. Struktura modelu podzielonego przeżycia.	45
Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): NIV+IPI vs CHT.	47
Ryc. 4. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.	48
Ryc. 5. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana szans z 1 węzłem).	50
Ryc. 6. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): NIV+IPI vs CHT.	51
Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.	51
Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie CHT (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 2 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami i krzywa sklejana normalna z 2 węzłami).	52
Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami, krzywa sklejana normalna z 1 węzłem, krzywa sklejana normalna z 2 węzłami, krzywa sklejana normalna z 3 węzłami).	54
.....	55
.....	73
.....	75
.....	77
.....	81
.....	83
.....	85

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza racjonalizacyjna** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021.
- AWA Adcetris 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin). Analiza Weryfikacyjna, 2019.
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AWA/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_\[brentuksymab_vedotin\]_HL_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AWA/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_[brentuksymab_vedotin]_HL_BIP.pdf) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- AWA Alunbrig 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib). Analiza Weryfikacyjna, 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/311/AWA/311_AW_OT.4331.51.2020_Alunbrig_05.02.2021_BIP.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Erbitux 2020** Erbitux (cetuksymab). Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/084/AW/erbitux+folfox_bia_v_1.4.pdf [dostęp: 11.10.2021 r.]
- AWA Lorviqua 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib). Analiza Weryfikacyjna, 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/085/AWA/ot.4331.18.2020_lorviqua_bip.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Opdivo 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią. Analiza Weryfikacyjna, 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AWA/38_39_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_AWA_BIP.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Targisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib). Analiza Weryfikacyjna, 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Tecentriq 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Analiza Weryfikacyjna, 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/AWA/31_awa_ot_4331.6.2020_tecentriq_drp_bip.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Baas 2021** Baas P., Scherpereel A., Nowak A. K., Fujimoto N., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate

- 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet*, 2021, 397, 375-86.
- Battaglin 2018** Battaglin F., Naseem M., et al., Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives, *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(11): 735-745.
- Beebe-Dimmer 2016** Beebe-Dimmer, J. L., Fryzek, J. P., Yee, C. L., Dalvi, T. B., Garabrant, D. H., et al., Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 743-750.
- BIA Opdivo 2018** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_A_W_4_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf [dostęp: 20.10.2021 r.]
- CEA Imfinzi 2019** Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/182/AW/182_A_W_3_OT_4331_46_Imfinzi_AE_2019.10.18.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- CEA Keytruda 2019** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_a_w_3_ot_4331_66_cua_keytruda_scc_2020.01.16.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- CEA Keytruda 2019b** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_A_W_3_OT_4331_34_AE_Keytruda_2019.08.07.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Daumont 2019** Daumont, M., Nwokeji, E., Lubeck, D., Gleeson, M., Penrod, J. R., et al., Treatment Patterns and Outcomes in Advanced Malignant Pleural Mesothelioma: Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14, 105, S482-S483.
- EMA Orphan** European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Enewold 2017** Enewold, L., Sharon, E. and Thomas, A., Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer*, 2017, 112: 102-108.
- Eurordis** Eurordis. Rare diseases Europe. About Rare Diseases. <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2019 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Guzel 2011** Guzel Z., Zaawansowany rak przetyku i połączenia przetykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2011, tom 3, nr 1, 17-35.
- Kovac 2012** Kovac V., Zwitter M., Zagar T., Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, *Radiol Oncol*, 2012, 46(2): 136-144.
- Kowalski 2011** Kowalski D. M., Krawczyk P., et al., Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, 7, 6, 292-300.
-

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 19.10.2021 r.]
KRN nowotwory głowy i szyi	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/ [dostęp: 19.10.2021 r.]
KRN nowotwory nerki	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory nerki. http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/ [dostęp: 19.10.2021 r.]
KRN rak przetyku	Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak przetyku. http://onkologia.org.pl/rak-przetyku-2/ [dostęp: 19.10.2021 r.]
Krzakowski 2005	Krzakowski M., Postępy w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2005, 1, 3, 132-140
Kuciel-Lisieska 2007	Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznerska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2011;61(4):344-348.
Lee 2019	Lee D-W., Han S-W., Association of pathway mutation with survival after recurrence in colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy, <i>BMC Cancer</i> , 2019, 19:421.
Lugowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Int J Health Policy Manag</i> 2012; 2:41-47
Michalska- Jakubus 2006	Michalska- Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. <i>Borgis - Medycyna Rodzinna</i> 2006; 2:45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etipatogeneza-i-rokowanie.html [dostęp: 19.10.2021 r.]
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097
Molinari Mesothelioma	Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. <i>Mesothelioma.com</i> . https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio [dostęp: 14.10.2021 r.]
Nassri 2018	Nassri A., Zhu H., Muftah M., Ramzan Z., Epidemiology and Survival of Esophageal Cancer Patients in an American Cohort, <i>Cureus</i> 10(4): e2507.
Neumann 2013	Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2013; 110(18): 319-26.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 - February 16, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
NCI 2021	National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment. https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq [dostęp: 14.10.2021 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r [dostęp: 14.10.2021 r.]

Opdivo ChPL	Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
Overman 2017	Overman M. J., McDermott R., Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, <i>Lancet Oncol</i> , 2017, 8(9):1182-1191.
Poltransplant	Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html [dostęp 14.10.2021 r.]
PTOK 2014	Kawecki A., Nawrocki S., (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2014 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
PTOK 2015	Potemski P., Polkowki W., (red.). Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2015 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
PTOK 2021	Krzakowski M., Jassem J., et al., Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620 [dostęp: 05.10.2021 r.]
PTOK 2019 czerniak	Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_09_Czerniak_i_skory_20190517.pdf [dostęp: 24.05.2021 r.]
Raeseide 2016	Raeseide M. C., Gormly K., Neuhaus S. J. et al., Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT; a case report, <i>BJR Case Rep</i> 2016; 2: 20150295.
Robinson 2012	Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. <i>Ann Cardiothorac Surg</i> , 2012, 1(4): 491-496.
Rogers 1998	Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. <i>Medycyna Praktyczna</i> 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp: 19.10.2021 r.]
Rozporządzenie MZ	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 19.10.2021 r.]
Rozporządzenie PE 1999	ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 141/2000 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=PL [dostęp: 14.10.2021 r.]
Sharma 2017	Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic

- urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312-322.
- Shavelle 2017** Shavelle R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, *Lung Cancer Int.*, 2017: 2782590.
- Statystyki JGP** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- Uchwała Rady NFZ Nr 21/2021/IV** 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv,6555.html> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- WHO 2018** World Health Organization (WHO). Statement for Rare Disease Day. <https://www.who.int/news/item/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Yang 2018** Yang H., Liu H., Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial, *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(27), 2796-2803.
- Zalcman 2016** Zalcman, G., et al., Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *The Lancet*, 2016, 387(10026), 1405-1414.
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 158/2021/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 158/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1582021dsoz,7418.html> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672021dgl,7424.html> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722021dgl-tekst-ujednoczony,7411.html> [dostęp: 14.10.2021 r.]