

Produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup>  
(niwolumab)  
w skojarzeniu z kabozantynibem  
w pierwszej linii leczenia  
zaawansowanego lub przerzutowego  
raka nerkowokomórkowego  
o pośrednim i niekorzystnym  
rokowaniu – analiza wpływu  
na system ochrony zdrowia

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, październik 2022



## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....	4
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY .....	8
2. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	9
2.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	9
2.1.1. Populacja.....	9
2.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).....	9
2.1.3. Perspektywa.....	10
2.1.4. Horyzont czasowy.....	10
2.1.5. Porównywane scenariusze.....	11
2.1.6. Forma przedstawienia wyników.....	11
2.1.7. Dyskontowanie.....	11
2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń.....	11
2.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	11
2.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
2.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii niwolumabem....	19
2.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	25
2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe.....	26
2.3. UDZIAŁY W RYNKU.....	26
2.3.1. Scenariusz istniejący.....	26
2.3.1.1. Scenariusz nowy.....	27
2.4. CZAS TERAPII .....	29
2.5. KOSZTY.....	30
2.5.1. Koszty niwolumabu.....	30
2.5.2. Koszty kabozantynibu.....	32
2.5.3. Koszty ipilimumabu.....	33
2.5.4. Koszty substancji czynnych stosowanych po progresji choroby.....	34
2.5.5. Względna intensywność dawki.....	37
2.5.6. Koszty jednostkowe podania leków.....	37
2.5.7. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.....	38
2.5.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	40
2.6. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET.....	42
2.6.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych.....	42
2.6.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	42
2.6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	42
2.6.3.1. Analiza podstawowa .....	42
2.6.3.2. Analiza wrażliwości .....	45

2.6.3.1.	Wpływ refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu na wydatki płatnika publicznego w leczeniu kolejnych linii ccRCC.....	54
2.6.4.	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	55
2.6.5.	Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski.....	55
<b>3.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>59</b>
<b>4.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>62</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Metodyka analizy</li><li>• Oszacowanie populacji docelowej</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Wykonanie kalkulatora (modelu)</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oszacowanie populacji docelowej</li></ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li></ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### Eksperti kliniczni

Dane osobowe ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym przeprowadzonym w związku z pracami nad raportem HTA zostały zaprezentowane w osobnym dokumencie

Data zakończenia analizy: październik 2023 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Raport wykonano na zlecenie firmy: Bristol-Myers Squibb

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CABO	kabozantynib
ccRCC	Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Clear Cell Renal Cell Carcinoma</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
mg	miligram
mln	miliony
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	niwolumab
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PLN	Złoty Polski
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal cell carcinoma</i> )
RDI	Względna intensywność dawki leku (ang. <i>relative dose intensity</i> )
RTG	Badanie radiologiczne (zdjęcie rentgenowskie)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TSH	Tyreotropina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *Renal cell carcinoma*, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [36].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

### Metodyka i założenia

Populację docelową w analizie stanowią chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusz istniejący:** w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że program lekowy B.10 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazania;
- **scenariusz nowy:** wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem w ramach programu lekowego w rozpatrywanym wskazaniu; finansowanie terapii wpłynie na praktykę kliniczną.

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu dane Krajowego Rejestru Nowotworów [22], wytyczne kliniczne [52], publikacje opisujące leczenie RCC oraz na podstawie wskazań ekspertów klinicznych [35]. Średni czas leczenia niwolumabem przyjęto zgodnie z wynikami próby klinicznej CheckMate 9ER [15].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2025-2027). W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia w kolejnych liniach.

Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [2] oraz Rozporządzeniem 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 [42].

### Wyniki analizy wpływu na budżet


[REDACTED]

## Wnioski

Połączenie przeciwciała monoklonalnego anty-PD-1 niwolumabu (produkt Opdivo®) oraz inhibitora wielokinazowego kabozantynibu (produkt Cabometyx) zostało zarejestrowane jako leczenie pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego w Unii Europejskiej, USA i wielu innych krajach, stanowiąc obecnie standard postępowania terapeutycznego.

Wraz z możliwością finansowania ze środków płatnika publicznego terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem pacjenci w Polsce uzyskają dostęp do nowego schematu leczenia, dzięki zastosowaniu którego wydłużony zostanie, w porównaniu z obecną praktyką kliniczną, czas przeżycia całkowitego (vs kabozantynib w monoterapii) i wolnego od progresji choroby (vs niwolumab+ipilimumab). Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wysokiej skuteczności.

Wprowadzenie refundacji skojarzenia niwolumab+kabozantynib w największym stopniu poprawi rokowanie w grupie chorych z bardzo zaawansowaną i objawową chorobą, w przypadku których konieczne jest uzyskanie jak najszybszej odpowiedzi na leczenie. Zapewnienie równoczesnego dostępu zarówno do terapii niwolumab+kabozantynib, jak i niwolumab+ipilimumab umożliwi lekarzom wybór podejścia terapeutycznego w oparciu o unikalny profil kliniczny każdego skojarzenia i charakterystykę każdego pacjenta (uwzględniając choroby współistniejące oraz indywidualne cechy nowotworu).

## 1. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *Renal cell carcinoma*, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [36].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.



## 2. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

### 2.1. Metodyka i założenia

#### 2.1.1. Populacja

Populacja rozpatrywana w analizie obejmuje wskazanie rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [10] zdefiniowane jako leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z kabozantynibem.

Wskazanie to zostało zawężone zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [38] (którego zapisy stanowią rozszerzenie istniejącego programu B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [34]) do grupy pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Szczegóły oszacowania populacji docelowej zostały przedstawione w rozdziale 2.2.2.

#### 2.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 [36], produkt leczniczy Opdivo® jest finansowany z środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych:

- *B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)*
- *B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),*
- *B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64),*
- *B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,*
- *B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)*
- *B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),*
- *B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C 81).*

Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia skojarzonego niwolumab+kabozantynib w pierwszej linii RCC nie wpłynie na zmianę obecnej grupy limitowej 1144.0 dla produktów leczniczych zawierających niwolumab.

Analiza efektywności klinicznej [18] wykazała istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu w pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w grupie pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w porównaniu do sunitynibu (substancja czynna refundowana w leczeniu RCC). Dla mediany obserwacji 44 miesiące w badaniu Check-Mate 9ER mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych terapią niwolumab+kabozantynib wyniosła 16,4 miesiący, podczas gdy w grupie sunitynibu 7,1 miesiący; HR = 0,55 (95%CI 0,45; 0,69). Z kolei mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych terapią niwolumab+kabozantynib wyniosła 49,5 miesiący, podczas gdy w grupie sunitynibu 29,1 miesiący; HR = 0,65 (95%CI 0,51; 0,83)

Tabela 1 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)

Produkt leczniczy	Opdivo®
Substancja czynna	niwolumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Odpłatność pacjenta	Lek dostępny bezpłatnie
Cena zbytu netto	2 366,24 PLN (40 mg / op.)
	5 915,61 PLN (100 mg / op.)
Instrument podziału ryzyka	
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab

### 2.1.3. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych (a także chemioterapii) wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [42].

### 2.1.4. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest okresem czasu, w którym szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć 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. [42]

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2025-2027), zakładając, że w związku z wprowadzeniem programu lekowego, odsetek pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem będzie stopniowo rosnąć. W ramach analizy rozpatrywano warianty, w których docelowy poziom udziałów w rynku interwencji zostaje osiągnięty w różnych punktach czasowych od uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### 2.1.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

#### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu raka nerkowokomórkowego (a program lekowy B.10 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazanie).

#### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w ramach programu lekowego B.10, zgodnie z kryteriami włączenia projektowanego programu lekowego. Finansowanie nowej terapii zmieni obecną praktykę kliniczną.

### 2.1.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego (koszt inkrementalny). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

### 2.1.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [2].

### 2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora MS Excel dołączonego do bieżącej analizy. W kalkulacjach posłużono się tym samym zestawem danych wejściowych jak w analizie ekonomicznej [45] w obszarze kosztów i zużycia zasobów.

## 2.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [22], wytyczne kliniczne [52], publikacje opisujące leczenie RCC [21,24,38,15], analizę weryfikacyjną AOTMiT [3] oraz na podstawie wskazań ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego [35]).

### 2.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [10], niwolumab (wnioskowana technologia medyczna) jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Czerniaka:
  - zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
  - leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji (w monoterapii),
- Niedrobnokomórkowego raka płuca:
  - pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK (w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny),
  - miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii),
- Raka nerkowokomórkowego:
  - zaawansowany rak nerkowokomórkowy po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (w monoterapii),
  - pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (w skojarzeniu z ipilimumabem),
  - pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (w skojarzeniu z kabozantynibem),
- Złośliwego międzybłoniaka opłucnej:
  - Pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów (w skojarzeniu z ipilimumabem),
- Klasycznego chłoniaka Hodgkina:
  - u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą (w monoterapii),
- Płaskonabłonkowego raka głowy i szyi:
  - nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych (w monoterapii),
- Raka urotelialnego:
  - nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (w monoterapii),
- Leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego:

- rak urotelialny naciekający błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji (w monoterapii),
- Raka jelita grubego w tym odbytnicy:
  - Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (w skojarzeniu z ipilimumabem),
- Płaskonabłonkowego raka przełyku:
  - pierwsza linia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  (w skojarzeniu z ipilimumabem),
  - dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (w skojarzeniu z chemioterapią).
- Leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego:
  - leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (w monoterapii),
- Gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku:
  - leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5$  (w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny).

Szczegółowe oszacowania wielkości populacji dla wskazania wnioskowanego w niniejszej analizie zamieszczono w rozdziale 2.2.2. (pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (w skojarzeniu z kabozantynibem [REDACTED])).

Wielkość populacji dla wskazania leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny oszacowano w analizie wpływu na budżet z roku 2021 [44] [REDACTED].

Natomiast w analizie wpływu na budżet z 2022 roku [46] wyznaczono wielkość populacji dla wskazania *pierwsza linia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  (w skojarzeniu z ipilimumabem)*, [REDACTED].

Dla pozostałych wskazań wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o inne opublikowane analizy wpływu na budżet refundacji dla niwolumabu:

- stosowanego w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego z 2021 roku [33],
- stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego z 2019 roku [34].

W raporcie z 2021 roku [33] przedstawiono wyniki oszacowań populacji dla wybranych wskaźników aktualne na 2022 rok, natomiast w opracowaniu z 2019 roku [34] przedstawione zostały wyniki dla roku 2018. Dlatego aby uwzględnić potencjalny wzrost lub spadek populacji pomiędzy latami 2022/2018 a 2023, przeprowadzono ich korektę. W tym celu w oparciu skorzystano z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prezentujących liczbę nowych zachorowań w podziale na kody ICD-10 odpowiadające poszczególnym jednostkom chorobowym z lat 2010-2020 (okres obejmujący najbardziej aktualne dane).

Produkt leczniczy Opdivo® wskazany jest w leczeniu pacjentów dorosłych lub, w przypadku czerniaka, w wieku 12 lat i powyżej. Jednak dane raportowane w bazie KRN ograniczone są do 5-letnich grup pacjentów. Ze względu na to ograniczenie, przyjęto najbardziej zbliżone kryterium wiekowe „powyżej 15 lat”. W 2020 roku nowotwory zdiagnozowane u osób w grupie wiekowej 15-19 lat stanowiły 0,2% spośród wszystkich zdiagnozowanych nowotworów w Polsce (299 z 146 181) [20]. Natomiast czerniaka zdiagnozowano u 2 pacjentów w grupie wiekowej 10-14 lat (0,06% wszystkich rozpoznań). Zatem wpływ wyżej wymienionego ograniczenia na obliczenia wielkości populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest niewielki.

Źródłowe dane KRN wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 u pacjentów w wieku od 15 lat dla wskaźników rejestracyjnych niwolumabu w latach 2010-2020 [22]**

ICD-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
C45	266	260	299	326	297	320	317	326	272	336	307
C18, C19, C20	15 567	15 926	16 719	17 177	17 742	18 125	18 380	18 022	18 402	18 230	15 810
C43	2 544	2 641	3 081	3 027	3 102	3 597	3 666	3 777	3 694	3 683	3 243
C34	20 830	20 804	21 836	21 523	22 002	21 962	22 195	21 543	21 223	22 270	18 812
C64	4 607	4 471	4 783	5 078	4 862	5 029	5 080	5 175	5 178	5 162	4 430
C81	682	741	700	710	757	719	644	724	622	665	642
C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	4 952	4 896	5 225	5 237	5 543	5 850	5 637	5 486	5 255	5 299	4 888
C65, C66, C67, C68	6 638	6 445	6 963	7 340	7 108	7 344	7 585	7 743	8 037	7 831	6 807
C15	1 172	1 273	1 421	1 348	1 344	1 411	1 489	1 403	1 468	1 470	1 319
C16	5 276	5 368	5 439	5 401	5 536	5 463	5 395	5 214	5 106	5 100	4 505

Następnie na podstawie danych z powyższej tabeli wykonano prognozy liniowe, na podstawie których oszacowano liczbę zachorowań w latach 2021-2023 oraz skalkulowano różnice procentowe między prognozowaną

liczbą zachorowań w 2023 roku a prognozowaną liczbą zachorowań w 2022 roku lub rzeczywistą liczbą zachorowań w 2018 roku, które zastosowano do korekty oszacowań przedstawionych w źródłowych analizach. Do prognoz liniowych wykorzystano dane KRN z okresu 2010-2019 (10 lat) – liczby rozpoznai w 2020 roku były znacznie niższe niż w poprzednich latach ze względu na pandemię COVID-19, dlatego uwzględnienie ich spowodowałoby zaburzenie długoterminowego trendu.

**Tabela 3. Prognozowana liczba nowych przypadków dla rozpoznai ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2021-2023 i różnica procentowa pomiędzy 2019/2022 a 2022 rokiem**

ICD-10	Dane KRN [22]		Prognoza liniowa na podstawie danych KRN z okresu 2010-2019			Różnica procentowa do korekty*
	2019	2020	2021	2022	2023	
C45	336	307	335	340	345	+1,50%
C18, C19, C20	18 230	15 810	19 470	19 784	20 098	+1,59%
C43	3 683	3 243	4 208	4 350	4 493	+21,62%
C34	22 270	18 812	22 265	22 364	22 464	+5,85%
C64	5 162	4 430	5 418	5 491	5 565	+7,47%
C81	665	642	653	646	640	+2,83%
C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	5 299	4 888	5 671	5 722	5 773	+9,86%
C65, C66, C67, C68	7 831	6 807	8 357	8 519	8 682	+8,02%
C15	1 470	1 319	1 555	1 582	1 609	+1,70% / +9,60% #
C16	5 100	4 505	5 147	5 119	5 091	-0,29%

\* Dla kodów ICD-10 C45 oraz C18, C19, C20 to różnica między 2022 a 2023 rokiem, zaś dla pozostałych kodów ICD-10 – między 2019 a 2023 rokiem. # Dla kodu ICD-10 C15 podano dwie różnice: 0,67% względem 2022 roku i -0,01% względem 2019 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono dane źródłowe i skorygowane do roku 2023.

**Tabela 4. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanego raportu z 2021 roku [33]**

Wskazanie	ICD-10	Liczba pacjentów w 2022 roku [33]	Różnica procentowa 2022-2023	Liczba pacjentów w 2023 roku
Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	C45	362	+1,50%	367
Leczenie 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	C18, C19, C20	324	+1,59%	329
Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej	C15	384	+1,70%	391

Tabela 5. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanej BIA z 2019 roku [34]

Wskazanie	ICD-10	Liczba pacjentów w 2018 roku [34]	Różnica procentowa 2018-2023	Liczba pacjentów w 2023 roku
Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej	C43	730	+21,62%	888
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji	C43	365	+21,62%	444
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	C34	4 699	+5,85%	4 974
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	C64	699	+7,47%	751
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	C64	742	+7,47%	797
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	C81	59	+2,83%	61
Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	180	+9,86%	198
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	C65, C66, C67, C68	2 190	+8,02%	2 366

W źródłowych analizach z 2021 i 2019 roku [34,33] nie były dostępne dane dla poniższych wskazań rejestracyjnych:

- Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK;
- Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC;
- Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5$ .

W związku z powyższym w oparciu o dane KRN oraz odnalezione dane literaturowe dokonano oszacowań liczebności populacji zgodnych z ww. wskazaniami. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 6. Liczba pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – oszacowania własne

Wskazanie do stosowania	Parametr	Wartość parametru, źródło	Liczba pacjentów w 2023
<b>Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK</b>	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10 C34) w 2023 roku	22 464 (prognoza własna, Tabela 3)	22 464
	Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	85,0% [1]	19 094
	Odsetek chorych w stadium przerzutowym niedrobnokomórkowego raka płuca	60,5% [40]	11 552
	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii	79,3% [1]	9 161
	Odsetek chorych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	85,0% [1]	<b>7 787</b>
<b>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC</b>	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C65, C66, C67, C68) w 2023 roku	8 682 (prognoza własna, Tabela 3)	8 682
	Odsetek chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową	30,0% [4]	2 604
	Odsetek chorych z naciekającym błonę mięśniową rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%	47,6% [40]	1 240
	Odsetek chorych z naciekającym błonę mięśniową rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% z wysokim ryzykiem nawrotu	52,4%* [40]	<b>650</b>
<b>Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5</b>	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem żołądka (ICD-10 C16) w 2023 roku	5 091 (prognoza własna, Tabela 3)	5 091
	Odsetek typu gruczolowego spośród nowotworów żołądka	95,0% [23]	4 837
	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ICD-10 C15) w 2023 roku	1 609 (prognoza własna, Tabela 3)	1 609
	Odsetek typu gruczolowego spośród nowotworów przełyku	10,0% [23]	161
	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku	Obliczenia własne	4 997
	Odsetek chorych z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku	85,0%** [5]	4 248
	Odsetek chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku	75,4% [5]	3 203
	Odsetek chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5	22,9% [5]	<b>733</b>

# Autorzy opracowania wykazali, że ekspresja PD-L1 nie miała wpływu na rokowanie w MIUC, dlatego przyjęto wartość 52,4% chorych, u których wystąpił nawrót choroby lub jej przerzuty [40].

\*\* W literaturze odnaleziono również inne odsetki, m.in. 91,5% [5] czy 77,9% [50], dlatego ze względu na występujące rozbieżności przyjęto pośredni odsetek wynoszący 85,0% założony przez autorów opracowania CADTH [6].

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie wielkości populacji rejestracyjnej produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 7. Wielkość populacji pacjentów, w których niwolumab może zostać zastosowany – podsumowanie

Jednostka chorobowa	Wskazanie do stosowania	Liczba pacjentów w 2023
Czerniak	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych	888
	Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	444
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	7 787
	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	4 974
Rak nerkowokomórkowy	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	751
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	797
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów	■
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	367
Klasyczny chłoniak Hodgkina	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	61
Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	198
Rak urotelialny	Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 366
	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę śniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC	650
Rak jelita grubego (w tym odbytnicy)	Leczenie 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	329

Jednostka chorobowa	Wskazanie do stosowania	Liczba pacjentów w 2023
Płaskonabłonkowy rak przełyku	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$	■
	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	■
Rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej	391
Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5$	733
<b>Łączna wielkość populacji rejestracyjnej produktu leczniczego Opdivo®</b>		<b>22 073</b>

Łączna wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 22 073 osób, przy czym należy pamiętać, że w przypadku wskazań obejmujących czerniaka, raka płuca, raka nerkowokomórkowego oraz raka przełyku zastosowanie niwolumabu w jednym z podwskazań może zmniejszyć wielkość potencjalnie leczonej grupy z drugiego podwskazania.

### 2.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii niwolumabem

Populacja rozpatrywana w analizie obejmuje wskazanie rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [10] zdefiniowane jako leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z kabozantynibem.

Wskazanie to zostało zawężone zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [38] (którego zapisy stanowią rozszerzenie istniejącego programu B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [34]) do grupy pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Liczbę zachorowań na raka nerki w latach 1999-2020 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [22] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zachorowania na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64) w latach 1999-2020 na podstawie danych KRN [22]

Rok	Zachorowania: Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej
1999	3 947
2000	4 184
2001	4 173
2002	4 037
2003	4 299
2004	4 316

Rok	Zachorowania:
	Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej
2005	4 424
2006	4 635
2007	5 046
2008	4 862
2009	4 809
2010	5 097
2011	5 364
2012	5 185
2013	5 453
2014	5 418
2015	5 488
2016	5 494
2017	5 390
2018	4 530
2019	3 947
2020	4 184

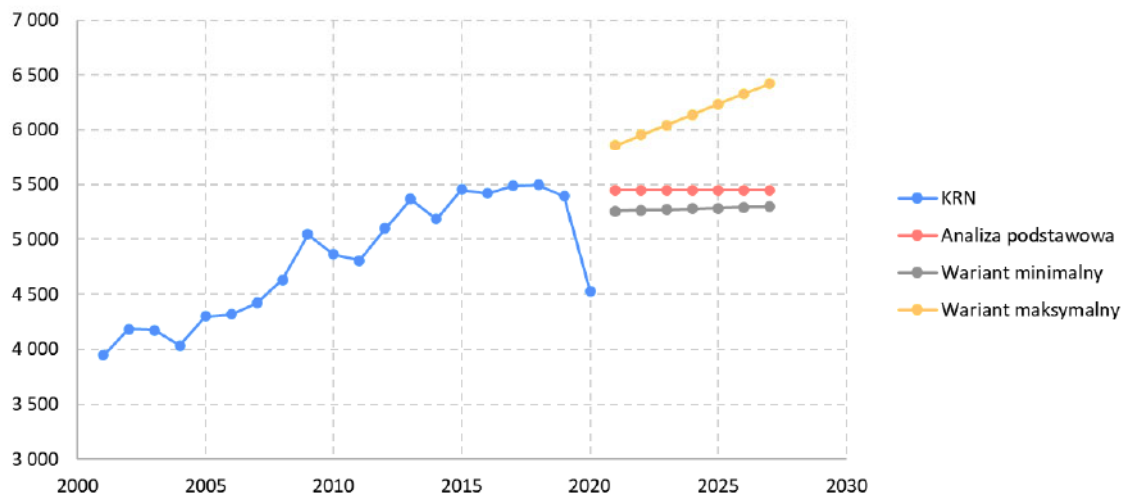
Liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej od roku 2015 utrzymywała się na stałym poziomie (spadek zapadalności rejestrowanej w roku 2020 prawdopodobnie spowodowany był pandemią SARS-COV-19). W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto stałą liczbę nowych przypadków raka nerki w kolejnych latach, wyznaczoną na podstawie średniej zapadalności z lat 2015-2019.

W analizie wrażliwości wykorzystano alternatywne prognozy, w których liczbę nowych przypadków raka nerki oszacowano korzystając z linii trendu, ze współczynnikami kierunkowymi obliczonymi na podstawie danych z lat 1999-2019 (wariant maksymalny, bez uwzględnienia danych dla roku 2020) oraz 2011-2020 (wariant minimalny; ostatnich 10 lat z dostępnymi danymi). Wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64) w latach 2021-2027

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2021	5 449	5 258	5 859
2022	5 449	5 265	5 953
2023	5 449	5 271	6 047
2024	5 449	5 278	6 141
2025	5 449	5 284	6 236
2026	5 449	5 291	6 330
2027	5 449	5 297	6 424

Rysunek 1. Zapadalność na nowotwór złośliwy złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej w latach 1999-2020 oraz prognozy na lata 2021-2027



Wymienione w projektowanym programie lekowym kryteria kwalifikacji dla leczenia skojarzonego niwolumab+kabozantynib stosowanego w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego obejmują [39]:

➤ **Ogólne kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasno-komórkowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;
- 4) stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;
- 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST);
- 8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i/lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe [39]. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. [39]

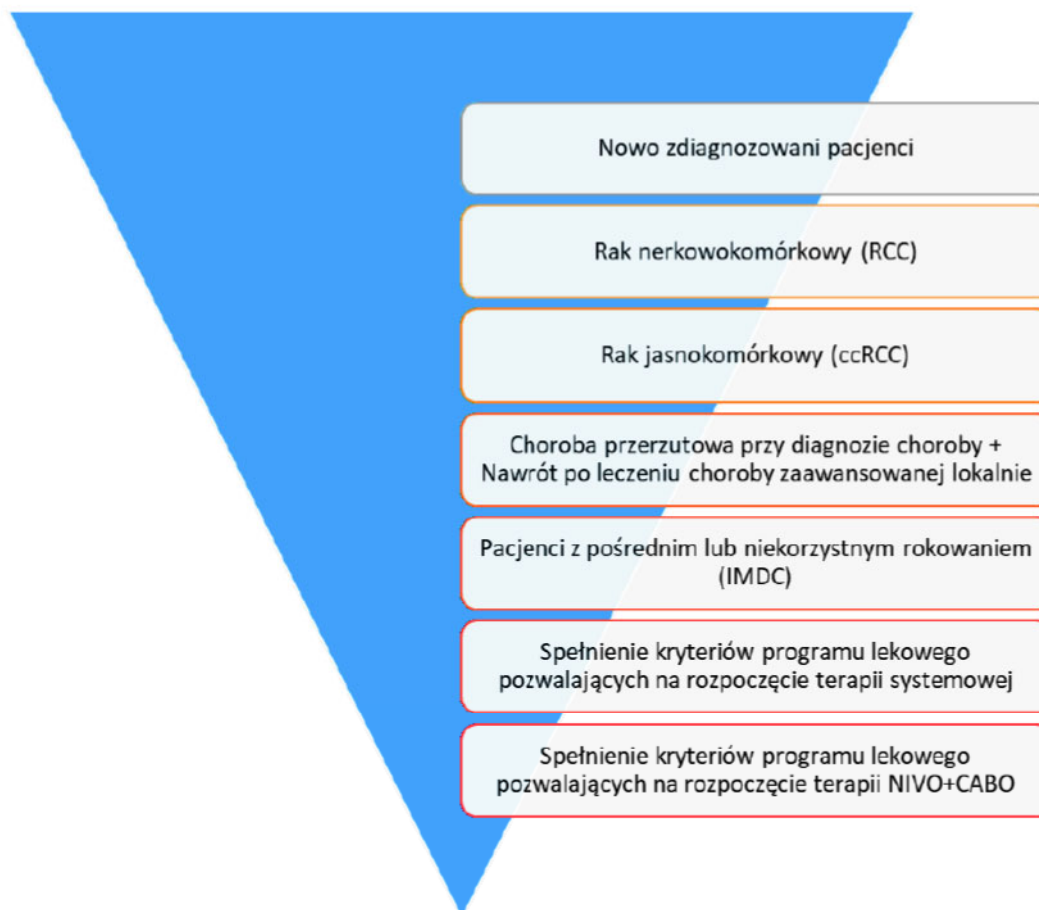
Kryteria wyłączenia z udziału w programie obejmują [39]:

- 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST;
- 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Populacja docelowa zawiera się w populacji określonej w Charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® [10] (zapisy programu lekowego zawężają populację rejestracyjną). Poszczególne zapisy projektowanego programu lekowego mogą wpłynąć na zmniejszenie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia.

Wielkość populacji docelowej obliczono na podstawie danych dotyczących zapadalności oraz wyników badania ankietowego [35]. Etapy oszacowań zaprezentowano na kolejnym rysunku:

Rysunek 2. Oszacowanie populacji docelowej



Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w ramach badania ankietowego [35], w którym eksperci kliniczni dokonali walidacji wartości odnalezionych w literaturze oraz (w przypadku parametrów odnoszących się do zapisów istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego) bezpośrednio wskazywali wartości wykorzystane następnie w kalkulacjach. Etapy oszacowań opisano poniżej:

1. Nowo zdiagnozowani pacjenci z nowotworem złośliwym nerki: liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów w danym roku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi na początku obecnego rozdziału (w scenariuszu podstawowym wynosi ona 5 449 osób)
2. Odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym spośród pacjentów z nowotworem złośliwym nerki: zgodnie z Zaleceniami PTOK/PTU [52] klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. W badaniu ankietowym dwóch ekspertów klinicznych wskazało, że odsetek ten jest wyższy. Finalnie w kalkulacjach przyjęto wartość [REDACTED].
3. Odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym spośród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym: zgodnie z Zaleceniami PTOK/PTU [52] rak jasnokomórkowy (ccRCC) stanowi 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych [REDACTED].
4. Suma odsetków pacjentów:

- a) Z chorobą przerzutową w momencie diagnozy raka nerki,
- b) Z nawrotem po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie.

Poniżej przedstawiono odsetki odnalezione w literaturze:

Tabela 10. Odsetki pacjentów z chorobą przerzutową w momencie diagnozy raka nerki oraz z nawrotem po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie

Źródło	Odsetek pacjentów	
	Przerzuty w chwili rozpoznania	Przerzuty po leczeniu miejscowym
Chen 2021 [11]	25%–30%	20%–30%
Chin 2006 [12]	20%-30%	20%-40%
Copland 2014 [16]	20%-30%	30%
Cyran-Chlebicka 2013 [17]	>30%	30%
Mattila 2022 [25]	20%	>30%
Padala 2020 [37]	33%	20%-50%
Serzan 2021 [43]	20%	20%
Tadayoni 2018 [47]	18%	50%
Tran 2022 [48]	30%	33%
Vilaça 2022 [51]	25%-30%	20%-40%
Xue 2021 [53]	18%–30%	33%
Zhang 2018 [58]	25%	20%-50%

5. Odsetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (wg *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*): zgodnie z wynikami badań walidujących model prognostyczny IMDC (Heng 2013 [21], Kroeger 2013 [24], Pérez-Valderrama 2015 [38]) odsetek pacjentów z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym wynosi 81%. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wartość odsetka (77%) przyjęto zgodnie z charakterystykami wyjściowymi badań CheckMate 9ER [15] oraz CheckMate 214 [27].
6. Odsetek pacjentów spełniających ogólne kryteria kwalifikacji do terapii systemowej zawarte w programie lekowym B.10 [36]:
7. Odsetek pacjentów spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib zawarte w programie lekowym B.10 [39]:



Od 1 września 2023 w programie lekowym B.10 istnieje możliwość leczenia adjuwantowego pembrolizumabem, jednak po otrzymaniu takiego leczenia program wyklucza możliwość późniejszej terapii z udziałem niwolumabu [36]. W związku z powyższym populacja docelowa ulegnie zmniejszeniu. Liczbę pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają leczenie pembrolizumabem oszacowano zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [3] i wynosi ona 120 osób. W analizie przyjęto, że zapis wykluczający podanie inhibitora punktów kontrolnych układu immunologicznego po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym z udziałem tego typu substancji zostanie utrzymany w programie.

Podsumowanie wyników badania ankietowego wraz z oszacowaniem wielkości populacji docelowej przedstawiono poniżej:

Tabela 11. Oszacowanie populacji docelowej

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów
Nowe przypadki raka nerki w Polsce/rok	-	5 449
Pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym	█	4 665
Pacjenci z rakiem jasnokomórkowym	80,0%	█
Pacjenci z chorobą przerzutową	█	█
W tym: nawrót po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie:	█	█
W tym: choroba przerzutowa przy diagnozie choroby:	█	█
Pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (skala IMDC)	81,0%	█
Spełnienie kryteriów programu lekowego pozwalających na rozpoczęcie terapii systemowej	█	█
Brak leczenia adjuwantowego pembrolizumabem	90,9%*	█
Spełnienie kryteriów programu lekowego pozwalających na rozpoczęcie terapii niwolumab+kabozntynib	█	█

\* obliczone jako (1-120/1 432)

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

Zgodnie ze Sprawozdaniem z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2022 [31], liczba pacjentów (indywidualne numery PESEL) leczonych niwolumabem w poszczególnych programach lekowych wyniosła:

Tabela 12. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Program lekowy	Liczba osób objętych programem
Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca	1 068
Leczenie raka nerki	865
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	311
Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka	13

Program lekowy	Liczba osób objętych programem
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	1 515
Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	60

Łączna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rok 2022, najbardziej aktualne dane dla pełnego roku) wynosi 3 778 pacjentów.

#### 2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe

Tabela 13 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których terapia niwolumabem może być zastosowana (wskazania do stosowania zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego);
- docelowej, wskazanej we wnioskowanym programie lekowym (wskazania zgodne z kryteriami projektowego programu lekowego);
- w której terapia niwolumabem jest obecnie stosowana.

Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

A. Liczebność populacji pacjentów, u których terapia niwolumabem może być zastosowana	B. Liczebność populacji pacjentów wskazanej we wniosku o objęcie refundacją (projektowany program lekowy)	C. Liczebność populacji pacjentów, w której terapia niwolumabem jest obecnie stosowana
22 073 (rok 2023)		3 778 (rok 2022)

### 2.3. Udziały w rynku

#### 2.3.1. Scenariusz istniejący

Produkt leczniczy Opdivo® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, która została zidentyfikowana w badaniu ankietowym [35].

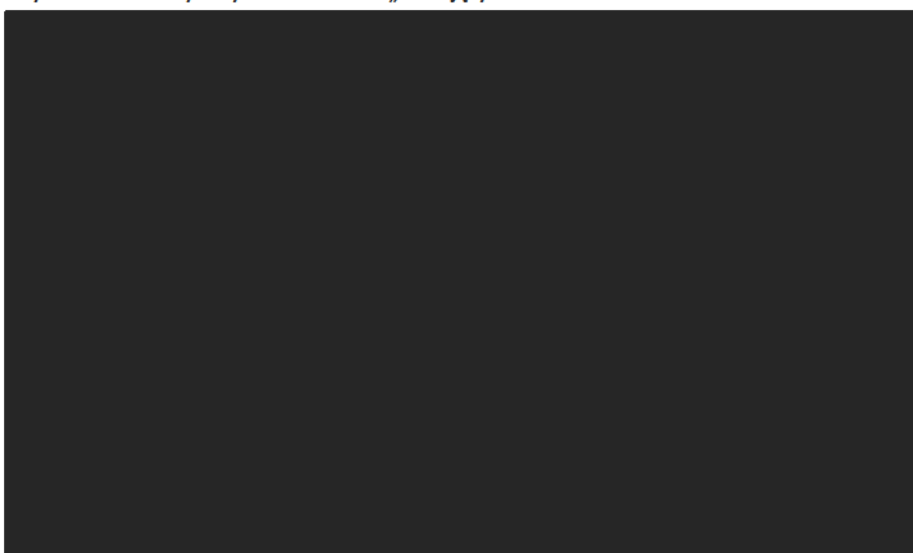
Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu „istniejącym”, zgodnie z wynikami badania ankietowego oraz po przeprowadzeniu korekty, w ramach której uwzględniono wyłącznie terapie wskazane jako komparatory dla schematu niwolumab+kabozantynib przez ekspertów klinicznych, przedstawiono w formie tabelarycznej i graficznej:

Tabela 14. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący”

Schemat leczenia	Udziały w rynku: badanie ankietowe	Skorygowane udziały w rynku obejmujące wyłącznie porównywane technologie medyczne*

Schemat leczenia	Udziały w rynku: badanie ankietowe	Skorygowane udziały w rynku obejmujące wyłącznie porównywane technologie medyczne*

Rysunek 3. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący”



Założono, że w scenariuszu istniejącym wielkość udziałów w rynku pozostaje bez zmian w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

#### 2.3.1.1. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) we wnioskowanym programie lekowym, w pierwszej linii leczenia systemowego w skojarzeniu z kabozantynibem.

Wielkość przejęcia rynku w scenariuszu zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej przez terapię niwolumab+kabozantynib oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [35]. Wartości wskazane przez ekspertów zostały zebrane w tabeli poniżej. W analizie podstawowej przyjęto średnią ze wszystkich otrzymanych odpowiedzi, w wariancie minimalnym i maksymalnym odpowiednio średnią z dwóch najniższych oraz dwóch najwyższych wskazań.

Tabela 15. Wielkość przejęcia rynku przez terapię niwolumab+kabozantynib

Parametr	2025	2026	2027
Analiza podstawowa			
Wariant minimalny			
Wariant maksymalny			

W oparciu o wyniki badania ankietowego [25], wyznaczono udziały w rynku w warunkach scenariusza nowego w kolejnych latach rozpatrywanych w analizie:

Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „nowy”

Schemat leczenia	2025	2026	2027
Udziały w rynku: badanie ankietowe			
Skorygowane udziały w rynku obejmujące wyłącznie porównywane technologie medyczne + stopniowe włączanie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab+kabozantynib do programu lekowego (pierwsze 12 miesięcy)*			

Rysunek 4. Udziały w rynku: scenariusz „nowy”



## 2.4. Czas terapii

W analizie długość leczenia wyznaczono w oparciu o średnie bądź mediany czasu terapii z randomizowanych badań klinicznych (CheckMate 9ER [15], Cabosun [14], CheckMate 214 [27]). „Uśredniony” pacjent otrzymuje zaplanowane dawki poszczególnych substancji czynnych, aż do osiągnięcia średniej / mediany czasu leczenia.

Tabela 17. Czas trwania terapii

Schemat leczenia	Substancja czynna	Czas trwania terapii [miesiące]	Miara	Źródło
Niwolumab + kabozantynib	Niwolumab	15,0	Średnia	CheckMate 9ER [15]
	Kabozantynib	18,6	Średnia	CheckMate 9ER [15]
Kabozantynib	Kabozantynib	6,5	Mediana	Cabosun [14]
Niwolumab+ ipilimumab	Niwolumab	7,9	Mediana	CheckMate 214 [27]
	Ipilimumab	4 podania	-	CheckMate 214 [27]

Koszty związane z leczeniem po progresji choroby naliczane są jednorazowo, w cyklu, który wyznacza mediana przeżycia bez progresji choroby (umowny początek leczenia drugiej linii) dla poszczególnych schematów leczenia, powiększona o połowę średniego czasu terapii po progresji choroby (8,6/2 miesiące), przyjętego zgodnie z modelem ekonomicznym (na podstawie wyników badania CheckMate 214 [27]).

Tabela 18. Czas rozpoczęcia terapii kolejnej linii

Schemat leczenia	Mediana przeżycia bez progresji choroby [miesiące]	Terapia po progresji - miesiąc z naliczeniem kosztów całkowitych	Źródło
Niwolumab + kabozantynib	16,4	20,7	CheckMate 9ER [15]
Kabozantynib	8,6	12,9	Cabosun [14]
Niwolumab+ ipilimumab	11,6	15,9	CheckMate 214 [27]

## 2.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu;
- koszt kabozantynibu,
- koszt ipilimumabu;
- koszt substancji czynnych stosowanych po progresji choroby;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badanie kliniczne, zapisy wnioskowanego programu lekowego, charakterystyka produktu leczniczego).

### 2.5.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [36] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- *B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)*
- *B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),*
- *B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64),*
- *B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,*
- *B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)*
- *B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),*
- *B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C 81).*

Tabela 19. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z kabozantynibem wynosi 240 mg podawane dożylnie co 2 tygodnie w ciągu 30 minut albo 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 9ER [15] (tj. 240 mg co 2 tygodnie). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	24 miesiące lub do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności jeśli wystąpiły przed 24 miesiącami	16 099,92	
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z ipilimumabem wynosi:

- 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (razem z podaniem ipilimumabu),
- W drugiej fazie leczenia (monoterapia niwolumabem) w dawce 240 mg podawane dożylnie co 2 tygodnie albo 480 mg co 4 tygodnie. W tej fazie pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku dawkowania 240 mg co 2 tygodnie, lub 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku dawkowania 480 mg co 4 tygodnie.

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 214 [27] (tj. 240 mg co 2 tygodnie w drugiej fazie leczenia). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Niwolumab (+ipilimumab)	3 mg/kg masy ciała*	1 / 3 tygodnie	12 tygodni		
Niwolumab (monoterapia)	240 mg	1 / 2 tygodnie	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	16 099,92	
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	

\* w kalkulacji przyjęto średnią masę ciała pacjentów z badania CheckMate 9ER [15] równą [REDACTED].

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie (w fazie monoterapii niwolumabem).

## 2.5.2. Koszty kabozantynibu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Cabometyx oraz kalkulację kosztu 1 mg kabozantynibu [36]:

Tabela 23. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających kabozantynib

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie (30 tabl).	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	49,44
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	24,72
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	16,48

W wariantcie bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka przyjęto koszt jednostkowy kabozantynibu za 1 mg równy 24,72 PLN (odpowiadający kosztowi oszacowanemu dla prezentacji Cabometyx, tabl. powł., 40 mg).

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka w celu oszacowania kosztu jednostkowego kabozantynibu wykorzystano następujące źródła danych kosztowych:

- Raport refundacyjny NFZ za pierwsze półrocze 2023 [29],



- Sprawozdanie z działalności NFZ za pierwsze półrocze 2023 [31].

Na podstawie informacji o licznie zrefundowanych mg (Sprawozdanie z działalności NFZ) oraz całkowitych wydatków na refundację kabozantynibu (Raport refundacyjny NFZ) oszacowano koszt 1 mg tej substancji, który wynosi 9,86 PLN.

Tabela 24. Koszty jednostkowe kabozantynibu

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych mg	Całkowite wydatki na refundację [PLN]	Koszt / 1 mg [PLN]
Kabozantynib	3 840 530	37 883 385,60	9,86

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [8] zalecana dawka kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wynosi 40 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Koszt całkowity dawki dziennej leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Dawkowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Kabozantynib (+niwolumab)	40 mg	Raz na dobę	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	988,85	394,56

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [8] zalecana dawka kabozantynibu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Koszt całkowity dawki dziennej leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Dawkowanie kabozantynibu w monoterapii

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Kabozantynib	60 mg	Raz na dobę	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	1 483,27	591,85

### 2.5.3. Koszty ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Yervoy® oraz kalkulację kosztu 1 mg ipilimumabu [36]:

Tabela 27. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	12 613,80	13 622,90	14 304,05	14 304,05	bezpłatny	286,08
ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	50 455,19	54 491,61	57 216,19	57 216,19	bezpłatny	286,08

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] zalecana dawka ipilimumabu w skojarzeniu niwolumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego wynosi 1 mg/kg masy ciała, dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Dawkowanie ipilimumabu

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
ipilimumab (+niwolumab)	1 mg/kg masy ciała*	1 / 3 tygodnie	12 tygodni		

\* w kalkulacji przyjęto średnią masę ciała pacjentów z badania CheckMate 9ER [15] równą [REDACTED].

#### 2.5.4. Koszty substancji czynnych stosowanych po progresji choroby

W analizie uwzględniono następujące substancje czynne stosowane po progresji choroby (zgodnie z zapisami programu lekowego B.10 [36] oraz wskazaniami ekspertów klinicznych [35]):

- Niwolumab,
- Kabozantynib,
- Aksytynib,
- Ewerolimus.

Koszty jednostkowe niwolumabu i kabozantynibu zostały przedstawione w poprzednich rozdziałach. Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów aktytynibu, przeprowadzone na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych mg (Sprawozdanie z działalności NFZ za pierwsze półrocze 2023 [31]) oraz całkowitych wydatków na refundację aktytynibu (Raport refundacyjny NFZ za pierwsze półrocze 2023 [29]):

Tabela 30. Koszty jednostkowe aktytynibu

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych mg	Całkowite wydatki na refundację [PLN]	Koszt / 1 mg [PLN]
Aktytynib	43 764	1 471 667,94	33,63

Koszt jednostkowy ewerolimusy zaczerpnięto z komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [28] i wynosi on 8,47 PLN/1 mg.

Dawkowanie leków stosowanych po progresji choroby przedstawiono w kolejnej tabeli, w oparciu o zapisy charakterystyk produktów leczniczych [10,8,9,7]:

Tabela 31. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych po progresji choroby

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	16 099,92	█
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	█
Kabozantynib	60 mg	Raz na dobę		1 483,27	591,85
Aktytynib	5 mg	Dwa razy na dobę		-	168,14
Ewerolimus	10 mg	Raz na dobę		-	84,69

█

█

█

█

█

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

Średni czas terapii po progresji choroby przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym i wynosi on 8,6 miesiący (na podstawie wyników badania CheckMate 214 [27]).

### 2.5.5. Względna intensywność dawki

W kalkulacjach uwzględniono średnią względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity, RDI*) na podstawie wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia:

Tabela 36. Średnia względna intensywność dawki

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło / komentarz
Niwolumab+kabozantynib	Niwolumab		Zgodnie z modelem ekonomicznym na podstawie CheckMate 9ER [45]
	Kabozantynib		
Kabozantynib (pierwsza linia)	Kabozantynib	83,8%	Cabosun [14] (mediana średniej dawki dobowej: 50,3 mg)
Niwolumab+ipilimumab	Niwolumab	100,0%	CheckMate 214 [27] (brak danych o RDI, w badaniu nie zezwalano na żadne zmniejszenie dawki)
	Ipilimumab	100,0%	
Niwolumab (druga linia)	Niwolumab	100,0%	CheckMate 025 [26] (brak danych o RDI, w badaniu nie zezwalano na żadne zmniejszenie dawki)
Kabozantynib (druga linia)	Kabozantynib	73,3%	METEOR [13] (mediana średniej dawki dobowej: 44 mg)
Aksytynib (druga linia)	Aksytynib	99,0%	AXIS [41] (średnia RDI)
Ewerolimus (druga linia)	Ewerolimus	90,0%	METEOR [13] (mediana średniej dawki dobowej: 9 mg)

### 2.5.6. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [57]. W analizie przyjęto, że:

- Niwolumab jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).
- Podanie kabozantynibu oraz ipilimumabu w schematach skojarzonych z niwolumabem jest rozliczane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z podaniem niwolumabu (i nie wywołuje dodatkowych kosztów).
- Podanie schematów zawierających wyłącznie leki podawane w formie doustnej jest rozliczane raz na trzy miesiące w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

Tabela 37. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt jednego punktu [PLN]	Koszt [PLN]	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,5	730,08	[57]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,5	162,24	[57]

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [30].

### 2.5.7. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [39] wymagane są następujące badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem:

- 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla ipilimumabu z niwolumabem, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem; kabozantynibu;
- 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
- 10) badanie ogólne moczu – dla kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
- 12) oznaczenie stężeń cholesterolu oraz trójglicerydów- dla temsyrolimusu;
- 13) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
- 14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
- 15) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);
- 16) elektrokardiogram (EKG);
- 17) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 18) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
- 20) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);
- 21) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. [39]

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia w projektowanym programie lekowym obejmuje [39]:

- 1) morfologię krwi z rozmazem;

- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) badanie ogólne moczu – dla kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 7) oznaczenie stężeń cholesterolu i trójglicerydów – dla temsyrolimusu;
- 8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla ipilimumabu z niwolumabem, kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 9) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 10) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania w przypadku leczenia niwolumabem w połączeniu z kabozantynibem należy wykonywać nie rzadziej niż co 4-8 tygodni i zawsze, kiedy są wskazania kliniczne. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. [39]

Z kolei monitorowanie skuteczności leczenia zawiera [39]:

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Powyższe badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu). Przy prowadzeniu leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu). Badania wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. [39]

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie świadczenia Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki:

**Tabela 38. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt jednego punktu [PLN]	Koszt [PLN] (ryczałt roczny)	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki	3 199,00	1,5	4 798,50	[57]

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [30].

Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego przyjęto w modelu również dla pozostałych schematów (tj. obu komparatorów oraz leków stosowanych po progresji choroby).

## 2.5.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów na ramionach nivolumabu+kabozantynibu (CheckMate 9ER [15]), kabozantynibu (Cabosun [14]) bądź nivolumabu+ipilimumabu (CheckMate 214 [27]).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły rozpatrywane zdarzenia niepożądane zaprezentowano w tabeli:

Tabela 39. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów		
	Nivolumab + kabozantynib	Kabozantynib	Nivolumab + ipilimumab
Anemia	1,3%	1,3%	0,7%
Podwyższony poziom ALT	6,6%	5,1%	5,0%
Podwyższony poziom AST	4,1%	2,6%	3,3%
Astenia	5,0%	0,0%	1,9%
Zmniejszony apetyt	1,6%	5,1%	0,9%
Biegunka	8,1%	10,3%	3,5%
Dysfonia	0,3%	1,3%	0,0%
Zmęczenie	2,5%	6,4%	4,0%
Zespół ręka-stopa	10,0%	7,7%	0,2%
Nadciśnienie	16,3%	28,2%	0,2%
Hiponatremia	11,9%	0,0%	3,3%
Hipofosfatemia	8,1%	0,0%	0,2%
Nudności	0,3%	2,6%	1,4%
Neutropenia	2,8%	0,0%	0,2%
Wysypka	1,9%	0,0%	2,4%
Zapalenie jamy ustnej	2,8%	5,1%	0,0%
Trombocytopenia	0,3%	1,3%	0,0%
Wymioty	1,3%	1,3%	0,7%

Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów założono, że leczenie zdarzeń związane jest z hospitalizacją. W tabeli poniżej zestawiono koszty pobytu w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, rozliczane w ramach grupy JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych. W analizie podstawowej przyjęto, że wszystkie uwzględnione zdarzenia zostaną rozliczone w ramach hospitalizacji 2-dniowej (trzy dni pobytu w szpitalu). W ramach analizy wrażliwości w kalkulacjach założono koszt hospitalizacji 1-dniowej oraz całkowity koszt hospitalizacji dla grupy JGP L08.



Tabela 40. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Grupa JGP <sup>1</sup>	Typ hospitalizacji	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt [PLN]
5.51.01.0011008	L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych	1-dniowa	2 600,00	1,67	4 342,00
		2 dniowa	3 250,00	1,67	5 427,50
		Hospitalizacja	3 900,00	1,67	6 513,00

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [30].

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, ważony odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia stopnia 3 lub 4 wynosi:

- 4 613,38 PLN – leczenie skojarzone niwolumab+kabozantynib,
- 4 249,73 PLN – monoterapia kabozantynibem,
- 1 514,27 PLN - leczenie skojarzone niwolumab+ipilimumab.

## 2.6. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 2.6.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi interwencjami stosowanymi w leczeniu pierwszej linii ccRCC, z podziałem na scenariusz istniejący i nowy. Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 41. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach

Populacja	Interwencja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
		I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
	Niwolumab+kabozantynib	■	■	■
	Kabozantynib	■	■	■
	Niwolumab+ipilimumab	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
	Niwolumab+kabozantynib	■	■	■
	Kabozantynib	■	■	■
	Niwolumab+ipilimumab	■	■	■

### 2.6.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki NFZ na leczenie w programie lekowym Leczenie pacjentów z rakiem nerki w roku 2022 wyniosły 210 555 419,91 PLN [32]. Na podstawie publicznie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (komunikaty DGL, Sprawozdanie z działalności NFZ, Statystyki NFZ) nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wydatków jakie płatnik publiczny ponosi aktualnie na leczenie pierwszej linii ccRCC.

### 2.6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 2.6.3.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem raka jasnokomórkowego nerki, w scenariuszach bez i z refundacją schematu niwolumab+kabozantynib, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji wnioskowanej terapii oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu i kabozantynibu.

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

### 2.6.3.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki, tj. tych danych wejściowych, które determinują wielkość populacji docelowej oraz udziałów w rynku. Opis wariantów rozpatrywanych w analizie wrażliwości został zamieszczony w tabelach poniżej:

Tabela 45. Warianty testowane w analizie wrażliwości

	Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów	Stała liczba nowych przypadków raka nerki w kolejnych latach, wyznaczona na podstawie średniej zapadalności z lat 2015-2019	Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 2011-2020	Wariant minimalny
2			Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 2001-2019	Wariant maksymalny
3	Odsetki pacjentów: z chorobą przerzutową w momencie diagnozy RCC oraz z nawrotem po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie		18% i 20%	W analizie podstawowej przyjęto odsetki zaakceptowane przez ekspertów klinicznych, w ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości zidentyfikowane w literaturze.
4			33% i 50%	
5	Odsetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (IMDC)	81%	77%	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wartość odsetka (77%) przyjęto zgodnie z charakterystykami wyjściowymi badań CheckMate 9ER [15] oraz CheckMate 214 [27]
6	Odsetek pacjentów spełniających ogólne kryteria kwalifikacji do terapii systemowej			
7				
8	Udziały w rynku terapii niwolumab+kabozantynib			
9				
10	Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku terapii niwolumab+kabozantynib			
11				
12	Dawkowanie niwolumabu	240 mg co 2 tygodnie	480 mg co 4 tygodnie	Analiza podstawowa: dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 9ER [15] Analiza wrażliwości: alternatywne dawkowanie dopuszczone przez ChPL Opdivo [10];
13	RDI	Tabela 36	100%	W analizie wrażliwości przyjęto <i>adherence</i> na poziomie 100% w stosunku do dawkowania wskazywanego przez charakterystyki produktów leczniczych
11	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	5 427,50	4 342,00	W analizie podstawowej przyjęto, że wszystkie uwzględnione zdarzenia zostaną rozliczone w ramach hospitalizacji 2-dniowej (trzy dni pobytu w szpitalu). W ramach analizy wrażliwości w kalkulacjach założono koszt hospitalizacji 1-dniowej oraz całkowity koszt hospitalizacji dla grupy JGP L08.
12			6 513,00	
13	Czas leczenia po progresji (druga + trzecia linia)	8,6 miesiące	4,3 miesiące	W ramach analizy wrażliwości w kalkulacjach założono krótszy i dłuższy średni czas terapii po progresji choroby
14			17,2 miesiące	
15	Scenariusz minimalny	-	-	Kombinacja wariantów 1, 3, 5, 6, 8 oraz 12

	Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
16	Scenariusz maksymalny		-	Kombinacja wariantów 2, 4, 7, 9 oraz 13
17	Marża hurtowa	5%	6%	W analizie wrażliwości uwzględniono marżę hurtową w wysokości 6%, zgodnie ze znowelizowanymi zapisami Ustawy o refundacji leków [49]. Biorąc pod uwagę konstrukcje RSS scenariusz ten dotyczy wyłącznie wariantu bez instrumentów podziału ryzyka

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

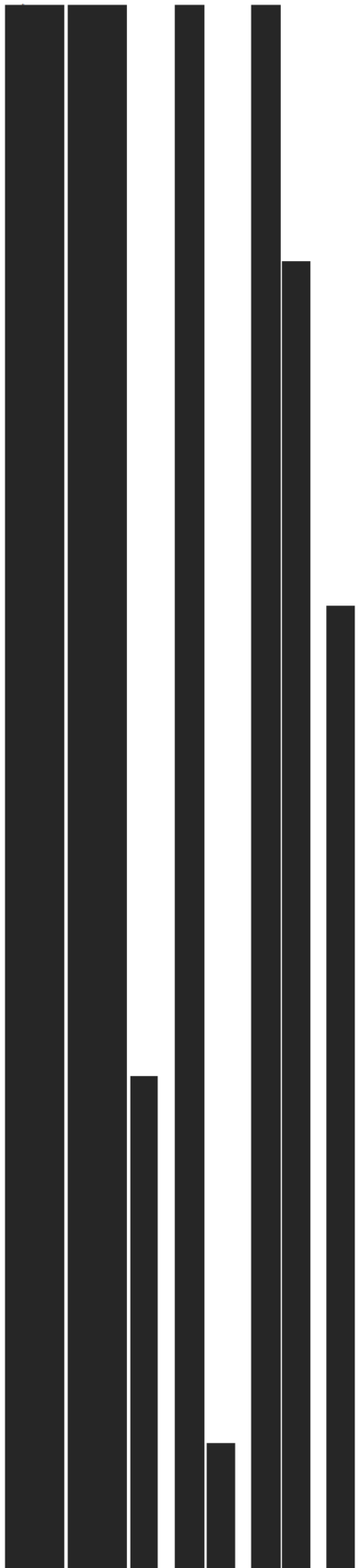
W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem wnioskowanego RSS.

Miarą	2025		2026		2027		2025		2026		2027	
	2025	2026	2025	2026	2025	2026	2025	2026	2025	2026	2025	2026
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zapadalność minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zapadalność maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z zaawansowanym RCC minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z zaawansowanym RCC maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Wariant	2025			2026			2027		
	2025	2026	2027	2025	2026	2027	2025	2026	2027
Obstętek pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku minimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	2025			2026			2027		



Wariant	2025			2026			2027		
	2025	2026	2027	2025	2026	2027	2025	2026	2027
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zapadalność minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zapadalność maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z zaawansowanym RCC minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z zaawansowanym RCC maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem; minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej; minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odszetek pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej; maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant	2025	2026	2027	2025	2026	2027	2025	2026	2027	2025	2026	2027
Przebieg i wynik minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przebieg i wynik maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	2025			2026			2027		

[Redacted text block]

### 2.6.3.1. Wpływ refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu na wydatki płatnika publicznego w leczeniu kolejnych linii ccRCC

Refundacja niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego będzie mieć wpływ również na wydatki płatnika publicznego w kolejnych liniach leczenia RCC. Zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji do terapii niwolumabem w drugiej oraz trzeciej linii warunkiem rozpoczęcia leczenia jest brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) [36].

Pacjenci, którzy w scenariuszu istniejącym w pierwszej linii otrzymują kabozantynib w monoterapii, po progresji choroby, w linii drugiej lub trzeciej, mogą być leczeni niwolumabem. W sytuacji przejęcia udziałów w rynku kabozantynibu przez schemat skojarzony niwolumab+kabozantynib pacjenci z tej grupy nie będą już mogli stosować niwolumabu po progresji choroby.

Poniżej zaprezentowano wyniki oszacowania wielkości populacji pacjentów, która w związku z uzyskaniem refundacji przez schemat niwolumab+kabozantynib nie otrzyma leczenia niwolumabem w drugiej lub trzeciej linii (a w warunkach bez finansowania wnioskowanej terapii z środków płatnika publicznego otrzymałaby leczenie niwolumabem). W kalkulacjach wykorzystano:

- Wielkość przejęcia udziałów w rynku kabozantynibu przez schemat niwolumab+kabozantynib (rozdział 2.3.1.1),
- Odsetki pacjentów leczonych w drugiej oraz trzeciej linii (rozdział 2.5.4)
- Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi ścieżkami terapeutycznymi (rozdział 2.5.4).

Tabela 48. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na wydatki NFZ w leczeniu kolejnych linii ccRCC

	Liczba pacjentów		
	2025	2026	2027
Scenariusz istniejący niwolumab stosowany po kabozantynibie			
Scenariusz nowy niwolumab+kabozantynib w pierwszej linii i brak niwolumabu w kolejnych liniach	■	■	■

#### 2.6.4. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [2] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [39] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Opdivo® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

#### 2.6.5. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *Renal cell carcinoma*, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zleceńodawca wnioskuje o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [36].

Populację docelową stanowią chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie obejmującej trzyletni horyzont czasowy, zostały porównane skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący: w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że program lekowy B.10 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazania.
- scenariusz nowy: wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem w ramach programu lekowego w rozpatrywanym wskazaniu; finansowanie terapii wpłynie na praktykę kliniczną.

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora utworzonego w programie MS Excel.

Średni czas leczenia niwolumabem przyjęto zgodnie z wynikami próby klinicznej CheckMate 9ER [15].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [22], wytyczne kliniczne [52], publikacje opisujące leczenie RCC [21,24,38,15], analizę weryfikacyjną AOTMiT [3] oraz na podstawie wskazań ekspertów klinicznych. W ramach badania ankietowego [35] eksperci kliniczni dokonali walidacji wartości odnalezionych w literaturze oraz (w przypadku parametrów odnoszących się do zapisów istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego) bezpośrednio wskazywali wartości wykorzystane następnie w kalkulacjach.



Podstawowym wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.





[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

Połączenie przeciwciała monoklonalnego anty-PD-1 niwolumabu (produkt Opdivo®) oraz inhibitora wielokinazowego kabozantynibu (produkt Cabometyx) zostało zarejestrowane jako leczenie pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego w Unii Europejskiej, USA i wielu innych krajach, stanowiąc obecnie standard postępowania terapeutycznego.

Wraz z możliwością finansowania ze środków płatnika publicznego terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem pacjenci w Polsce uzyskują dostęp do nowego schematu leczenia, dzięki zastosowaniu którego wydłużony zostanie, w porównaniu z obecną praktyką kliniczną, czas przeżycia całkowitego (vs kabozantynib podawany w monoterapii) i wolnego od progresji choroby (vs niwolumab+ipilimumab). Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wysokiej skuteczności.

Wprowadzenie refundacji skojarzenia niwolumab+kabozantynib w największym stopniu poprawi rokowanie w grupie chorych z bardzo zaawansowaną i objawową chorobą, w przypadku których konieczne jest uzyskanie jak najszybszej odpowiedzi na leczenie. Zapewnienie równoczesnego dostępu zarówno do terapii niwolumab+kabozantynib, jak i niwolumab+ipilimumab umożliwi lekarzom wybór podejścia terapeutycznego w oparciu o unikalny profil kliniczny każdego skojarzenia i charakterystykę każdego pacjenta (uwzględniając choroby współistniejące oraz indywidualne cechy nowotworu).

### 3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	10
Tabela 2. Liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 u pacjentów w wieku od 15 lat dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2010-2020 [22].....	14
Tabela 3. Prognozowana liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2021-2023 i różnica procentowa pomiędzy 2019/2022 a 2022 rokiem.....	15
Tabela 4. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanego raportu z 2021 roku [33].....	15
Tabela 5. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanej BIA z 2019 roku [34].....	16
Tabela 6. Liczba pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – oszacowania własne .....	17
Tabela 7. Wielkość populacji pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – podsumowanie.....	18
Tabela 8. Zachorowania na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64) w latach 1999-2020 na podstawie danych KRN [22] .....	19
Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10 C64) w latach 2021-2027.....	20
Tabela 10. Odsetki pacjentów z chorobą przerzutową w momencie diagnozy raka nerki oraz z nawrotem po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie .....	24
Tabela 11. Oszacowanie populacji docelowej.....	25
Tabela 12. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	25
Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	26
Tabela 14. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” .....	26
Tabela 15. Wielkość przejęcia rynku przez terapię niwolumab+kabozantynib.....	28
Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” .....	28
Tabela 17. Czas trwania terapii .....	29
Tabela 18. Czas rozpoczęcia terapii kolejnej linii .....	30
Tabela 19. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab .....	31
Tabela 20. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS .....	31
Tabela 21. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem .....	31
Tabela 22. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem .....	32
Tabela 23. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających kabozantynib .....	32
Tabela 24. Koszty jednostkowe kabozantynibu.....	33
Tabela 25. Dawkowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem .....	33
Tabela 26. Dawkowanie kabozantynibu w monoterapii .....	33
Tabela 27. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab.....	34
Tabela 28. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających ipilimumab z uwzględnieniem RSS .....	34
Tabela 29. Dawkowanie ipilimumabu .....	34
Tabela 30. Koszty jednostkowe aksytynibu.....	35

Tabela 31. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych po progresji choroby .....	35
Tabela 32. Odsetek pacjentów leczonych w drugiej linii (w stosunku do leczonych w pierwszej linii) .....	35
Tabela 33. Odsetek pacjentów leczonych w trzeciej linii (w stosunku do leczonych w drugiej linii).....	35
Tabela 34. Ścieżki leczenia po progresji choroby.....	36
Tabela 35. Łączne udziały substancji czynnych stosowanych po progresji choroby.....	36
Tabela 36. Średnia względna intensywność dawki .....	37
Tabela 37. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym .....	37
Tabela 38. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym .....	39
Tabela 39. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych .....	40
Tabela 40. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych.....	41
Tabela 41. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach .....	42
Tabela 42. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS .....	43
Tabela 43. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS .....	43
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów .....	45
Tabela 45. Warianty testowane w analizie wrażliwości .....	46
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	48
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	51
Tabela 48. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na wydatki NFZ w leczeniu kolejnych linii ccRCC.....	54
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków .....	57

## 4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zapadalność na nowotwór złośliwy złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej w latach 1999-2020 oraz prognozy na lata 2021-2027 .....	21
Rysunek 2. Oszacowanie populacji docelowej.....	23
Rysunek 3. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący”.....	27
Rysunek 4. Udziały w rynku: scenariusz „nowy”.....	29

## 5. PIŚMIENNICTWO

1. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS ONE* 12(6):e0178420.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.62.2022. Data ukończenia: 9.02.2023 r.
4. Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022.
5. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269-24283. doi:10.18632/oncotarget.8169
6. CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). *Canadian Journal of Health Technologies*, March 2022 Vol 2 Issue 3.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletki.
8. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg tabletki powlekane.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, tabletki powlekane.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 07.2023.
11. Chen S-H et al. Tumor volume: a new prognostic factor of oncological outcome of localized clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* volume 21, Article number: 79 (2021)
12. Chin A et al. Surveillance Strategies for Renal Cell Carcinoma Patients Following Nephrectomy *Rev Urol*. 2006 Winter; 8(1): 1–7.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
14. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3736. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):521.
15. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41.  
Motzer, R. J., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bours, M. T., Shah, A. Y., Su, A., Rezzon, C., Hamzaj, A., Porta, C., Hocking, C. M., Kessler, E. R., Gurney, H., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Apolo, A. B. and Choueiri, T. K. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Vol.23(7):888-898p.  
Burotto, M., Powles, T., Escudier, B., Apolo, A. B., Bours, M. T., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C. H., Richardt, M., Gurney, H., Kessler, E. R., Tomita, Y., Bedke, J., George, S., Scheffold, C., Wang, P., Fedorov, V., Motzer, R. J. and Choueiri, T. K. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *Journal of clinical oncology*. 2023. Vol.41(6):603p.
16. Copland J et al. A Patient with Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma with Long Term Survival Spanning the Era of Pre-Targeted to Molecular Targeted Treatment. *Ann Hematol Oncol*. 2014;1(2): 1007.
17. Cyran-Chlebicka A. Rak nerkowokomórkowy - epidemiologia, etiologia, patogeneza. *Przegląd Urologiczny* 2013/3 (79)
18. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu - analiza kliniczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2023. Praca niepublikowana.

19. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2023. Praca nieopublikowana.
20. Didkowska J. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2021.
21. Heng D. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study *Lancet Oncol.* 2013 February ; 14(2): 141–148
22. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
23. Krajowy Rejestr Nowotworów, O nowotworach. Baza wiedzy. Żołądek, <http://onkologia.org.pl/rak-zoladka/>
24. Kroeger N. et al. Metastatic non clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium (IMDC) Criteria Cancer. 2013 August 15; 119(16): 2999–3006
25. Mattila, K.E.; Vainio, P.; Jaakkola, P.M. Prognostic Factors for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Their Application in Adjuvant Therapy. *Cancers* 2022, 14, 239. <https://doi.org/10.3390/cancers14010239>
26. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
27. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.  
Albiges L, Tannir N, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079. doi:10.1136/esmoopen-2020-001079  
Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma
28. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikat DGL, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r.
29. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Raport refundacyjny, Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r.
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923 z późn. zm.). Warszawa, październik 2023.
32. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki NFZ. Statystyka leki. Programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
33. Niwolumab (Opdivo®) trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Kraków – październik 2021.
34. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Kraków – marzec 2019.
35. Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem w I linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Badanie ankietowe, lipiec-sierpień 2023.
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
37. Padala SA et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020 Jun;11(3):79-87.
38. Perez-Valderrama B. et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study *Ann Oncol* 2016;27:706–711.

39. Projekt rozszerzenia programu lekowego B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64).
40. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
41. Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, (2011) 378(9807), 1931–1939.
42. 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.
43. Serzan M, Atkins M. Current and emerging therapies for first line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer Metastasis Treat* 2021;7:39.
44. ██████████, Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021.
45. ██████████, Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2023.
46. ██████████, Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2022.
47. Tadayoni et al. Assessing lymph node status in patients with kidney cancer. *Transl Androl Urol*. 2018 Oct; 7(5): 766–773.
48. Tran J, Ornstein M. Clinical Review on the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO Oncology Practice* 18, no. 3 (March 01, 2022) 187-196.
49. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
50. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484. doi:10.1007/s10120-014-0402-y
51. Vilaça M, Braga F, Mesquita A. Cutaneous Metastases and Long-Term Survival of a Patient With Clear Cell Renal Carcinoma. *Cutaneous Metastases and Long-Term Survival of a Patient With Clear Cell Renal Carcinoma*. *Cureus* 14(3): e23598. doi:10.7759/cureus.23598
52. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021;7(4):201-232.
53. Xue J et al. Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma – A population – based analysis. *Cancer Med*. 2021 Jan; 10(1): 173 – 187.
54. Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
55. Zarządzenie Nr 141/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [z późniejszymi zmianami].
56. Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].
57. Zarządzenie NR 143/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [z późniejszymi zmianami].
58. Zhang N et al. Multiple metastases of clear-cell renal cell carcinoma to different region of the nasal cavity and paranasal sinus 3 times successively. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr; 97(14): e0286.