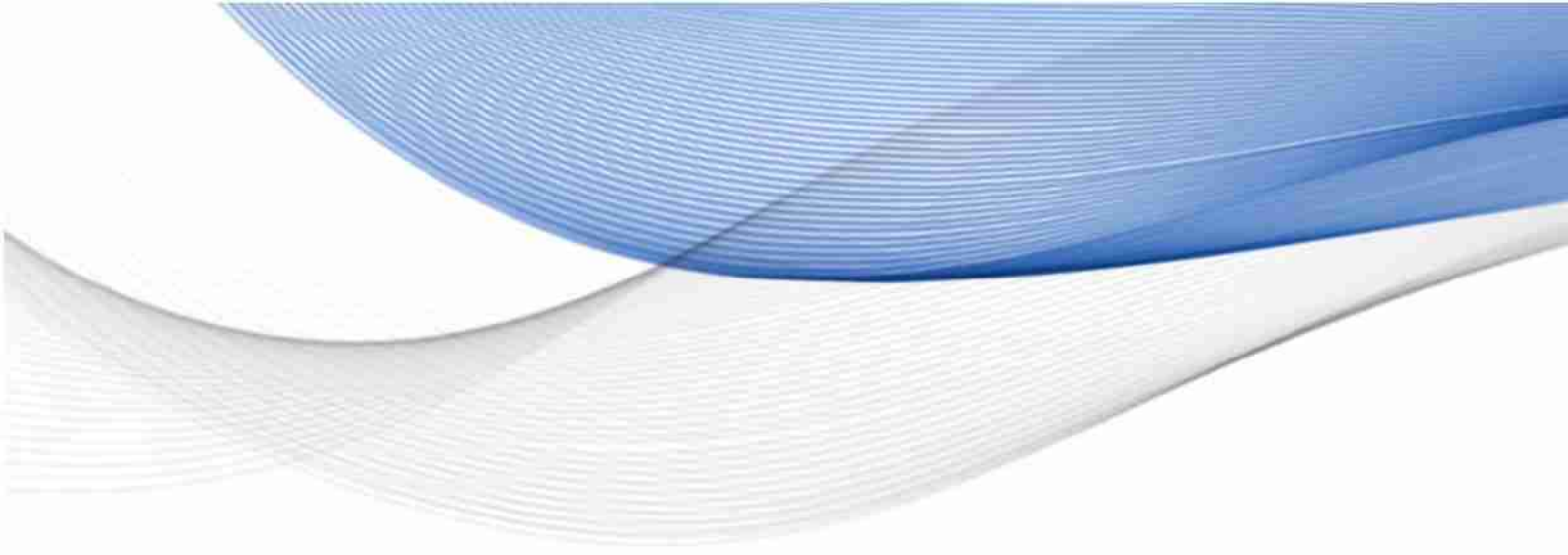




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

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

W celu oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka cewki moczowej ograniczono uwzględniając odsetek chorych z typem urotelialnym, odsetki chorych w poszczególnych stadiach (w celu ograniczenia do chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym), oraz odsetki chorych otrzymujących leczenie systemowe i kwalifikujących się do terapii cisplatyną (zgodnie z analizowanym skojarzeniem niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną). Poszczególne odsetki chorych przyjęto na podstawie danych literaturowych [redacted]

W oszacowaniu liczby pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wykorzystano podejście analityczne pozytywnie zweryfikowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021). [redacted]

Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy, co jest spowodowane głównie kosztem nowoczesnej terapii immunologicznej stosowanej u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia w porównaniu do kosztów terapii podtrzymującej stosowanej jedynie u pacjentów bez progresji choroby podczas stosowania chemioterapii. Koszty standardowej chemioterapii (klasyczne leki z wieloma odpowiednikami) uwzględnione w obu ramionach stanowią niewielki koszt różnicujący w porównaniu do kosztów immunoterapii. Należy jednak zaznaczyć, że **koszty leczenia niwolumabem są przewidywalne z punktu widzenia płatnika** (możliwość oszacowania poniesionych wydatków związanych z leczeniem pacjenta) ze względu na ograniczenie terapii do 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania), zgodnie z badaniem klinicznym i powszechną praktyką w wielu krajach, w porównaniu do braku takiego ograniczenia w przypadku awelumabu.

Złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%; NCI Facts), brak istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów z przerzutami w ciągu ostatnich ~20 lat (NCI SEER, KRN Raporty) oraz brak innowacyjnych, wysoce skutecznych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego w Polsce (stosowanych bez względu na stosowanie chemioterapii), **jest powodem istnienia niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych w tej grupie chorych, na które odpowiedzią może być niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną.** Skojarzona terapia niwolumabu i chemioterapii jest terapią o udowodnionej w badaniu klinicznym wyższej skuteczności, rekomendowaną przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024, NCI BC 2024). Niwolumab (Opdivo®) **posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ).** Tym samym rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Słowa kluczowe

niwolumab, gemcytabina, cisplatyna, chemioterapia, rak urotelialny, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	6
Spis treści	7
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Metodyka	14
3.1 Źródła danych	14
3.2 Populacja	15
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	46
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	50
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	51
3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	52
3.3 Perspektywa analizy	53
3.4 Horyzont czasowy analizy	54
3.5 Scenariusze	54
3.5.1 Scenariusz istniejący	55
3.5.2 Scenariusz nowy	55
3.6 Opis modelu	55
3.6.1 Wariant analizy	56
3.6.2 Struktura modelu	56
3.6.3 Ekstrapolacja przeżycia	58
3.6.4 Populacja	80
3.6.5 Tablice trwania życia	81
3.6.6 Zdarzenia niepożądane	81
3.6.7 Dalsze leczenie	82
3.7 Dawkowanie	83

3.8	Parametry kosztowe	85
3.8.1	Koszty zakupu leków	86
3.8.2	Koszty podania leków	86
3.8.3	Koszty monitorowania leczenia	87
3.8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	88
3.8.5	Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)	90
3.9	Dyskontowanie	90
3.10	Podsumowanie założeń analizy	91
3.11	Walidacja modelu	92
3.12	Analiza wrażliwości	93
3.13	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	95
4	Wyniki analizy z RSS	96
4.1	Wariant najbardziej prawdopodobny	96
4.2	Wariant minimalny	97
4.3	Wariant maksymalny	99
4.4	Analiza wrażliwości	101
5	Wyniki analizy bez RSS	103
5.1	Wariant najbardziej prawdopodobny	103
5.2	Wariant minimalny	104
5.3	Wariant maksymalny	106
5.4	Analiza wrażliwości	108
6	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	110
7	Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	111
8	Ograniczenia i dyskusja	112
9	Podsumowanie i wnioski	115
10	Aneks	117
10.1	Badanie ankietowe - treść ankiety	117
10.1.1	Liczba chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym kwalifikujących się do leczenia systemowego cisplatyną/karboplatiną	117
10.1.2	Aktualna praktyka - stosowanie awelumabu (chorzy kwalifikujący się do leczenia cisplatyną)	119
10.1.3	Spodziewana zmiana praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia	120
10.2	Badanie ankietowe - wyniki	120
10.3	Aspekty etyczne	122

10.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	124
Spis tabel	126
Spis rycin	131
Piśmiennictwo	132

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
GC	gemcytabina + cisplatyna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO-CT	niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Analizę kosztów terapii niwolumabem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)
komparator (C)	gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE)
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	• brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	• finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; AVE - awelumab; *ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.



Tab. 3. Cena leku Opdivo® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml						
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml						

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 Metodyka

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

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

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz zużycie zasobów

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego przyjęto liczbę nowych przypadków rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (*Analiza ekonomiczna*). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane Wnioskodawcy, aktualne Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ, Obwieszczenie Prezesa AOTMiT oraz NFZ Informator o umowach.

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

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

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

- **Zaawansowany czerniak:**
Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

- **Leczenie uzupełniające czerniaka:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji.

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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

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

- **Leczenie neoadjuwantowe NDRP:**

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.

- **Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM):**

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Rak urotelialny:**

Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.

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

- **Leczenie uzupełniające raka urotelialnego:**

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

- **Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC):**

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

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

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

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

- **Gruźlakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku:**

Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka 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 ≥ 5 (ChPL Opdivo).

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

W oszacowaniach nie uwzględniono danych KRN za lata 2020-2022, które były zaburzone ze względu na pandemię COVID-19.²

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

3.2.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 12+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 10+.

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

Tab. 4. Oszacowania liczby chorych ze czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 735	Dane KRN
2000	1 908	
2001	1 928	
2002	2 059	
2003	2 192	
2004	2 127	
2005	2 413	
2006	2 307	
2007	2 402	
2008	2 490	
2009	2 735	
2010	2 659	
2011	2 783	
2012	3 217	
2013	3 168	
2014	3 273	
2015	3 778	
2016	3 784	
2017	3 930	
2018	3 930	
2019	3 913	

² należy spodziewać się, że pacjenci niezdiagnozowani w latach pandemii COVID-19 zostali lub zostaną zdiagnozowani w kolejnych latach, a zachorowania w latach objętych analizą (2026-2027) będą zbliżone do zachorowań oszacowanych wg trendu dla lat przed pandemią.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2020	4 082	Prognoza
2021	4 199	
2022	4 316	
2023	4 433	
2024	4 550	
2025	4 667	
2026	4 784	
2027	4 901	

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 784 i 4 901.

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnio - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2026-2027 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnio - patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnio	Czerniak łącznie
2026	4 784	473	5 257
2027	4 901	485	5 385

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (PTOK 2021 czerniak) przyjęto, że zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy może dotyczyć jedynie stadiów III i IV. W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono liczbę nowych zachorowań na czerniaka oraz chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria.

W przypadku czerniaka skóry przyjęto, że:

- brak możliwości klasyfikacji dotyczy 7,2% chorych (Kuciel-Lisieska 2007);
- odsetek pacjentów w stadium III wynosi 20% (średnia arytmetyczna z zakresu 15%-25%), z czego u 60% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2021 czerniak, Ługowska 2012);
- odsetek pacjentów w stadium IV wynosi 5%, z czego u 100% stwierdza się czerniaka nieoperacyjnego (PTOK 2021 czerniak, Ługowska 2012);
- w I i II stadium zaawansowania przerzuty wystąpią

W przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnie przyjęto, że:

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

3.2.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 12+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 10+.

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 784 i 4 901 (patrz Tab. 4 w rozdz. 3.2.1.1).

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2026-2027 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2026	4 784	473	5 257
2027	4 901	485	5 385

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

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z czerniakiem	5 257	5 385
Odsetek chorych z postacią operacyjną czerniaka w stadium ≥IIB	45,8%	

3.2.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2021 ze względu na gwałtowny spadek zachorowań w porównaniu do lat poprzednich prawdopodobnie związany z pandemią COVID-19)

rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	20 017	Dane KRN
2000	19 962	
2001	19 994	
2002	20 404	
2003	20 914	
2004	21 038	
2005	21 277	
2006	21 385	
2007	21 421	
2008	21 283	
2009	21 713	
2010	21 325	
2011	21 348	
2012	22 377	
2013	21 956	
2014	22 466	
2015	22 561	
2016	23 013	
2017	22 085	
2018	21 945	
2019	22 739	
2020	22 953	Prognoza
2021	23 087	
2022	23 220	
2023	23 354	
2024	23 487	
2025	23 620	
2026	23 754	
2027	23 887	

Prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 23 754 i 23 887.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (I linia)

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

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

Zgodnie z oceną zaawansowania choroby w raku płuca na podstawie klasyfikacji *Union for International Cancer Control* (UICC) przerzuty występują w IV stadium choroby. W związku z tym, odsetek chorych z NDRP z przerzutami przyjęto na podstawie odsetka chorych w IV stadium wg klasyfikacji UICC, tj. na poziomie 40% (PTOK 2022). Na podstawie danych przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2022) odsetek chorych, u których nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR przyjęto na poziomie 87,5% (średnia arytmetyczna z zakresu 85%-90%), a odsetek chorych, u których nie występują translokacje w genie ALK - na poziomie 96% (średnia arytmetyczna z zakresu 95%-97%).

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

Parametr	2026	2027
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	23 754	23 887
Odsetek pacjentów z NDRP	85%*	
Liczba chorych z NDRP	19 597	19 707
Odsetek chorych z NDRP z przerzutami	40%*	
Liczba chorych z NDRP z przerzutami	7 839	7 883
Odsetek chorych, u których nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR	87,5%**	
Odsetek chorych, u których nie występują translokacje w genie ALK	96%**	

*dane literaturowe; [REDACTED]

Niedrobnokomórkowy rak płuca (II linia)

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

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

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

Parametr	2026	2027
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	23 754	23 887
Odsetek pacjentów z NDRP	85%*	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*dane literaturowe; [REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1.4 Leczenie neoadjuwantowe NDRP

W oszacowaniu wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2021 ze względu na gwałtowny spadek zachorowań w porównaniu do lat poprzednich prawdopodobnie związany z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+ (patrz Tab. 11 w rozdz. 3.2.1.3).

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 23 754 i 23 887.

[REDACTED]

Zgodnie z licznymi doniesieniami, w tym Szczeklik 2022 i PTOK 2022, pacjenci z NDRP stanowią 80-85% wszystkich raków płuca, z czego ok. 20% stanowią pacjenci z rakiem resekcyjnym. [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu CheckMate 816 49,7% chorych miało ekspresję PD-L1 na poziomie $\geq 1\%$ w komórkach nowotworowych [REDACTED]

Prognozowaną na lata 2026-2027 liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego.

Parametr	2026	2027
Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce (ICD 10: C34) w wieku ≥15 lat	23 754	23 887
Odsetek chorych z NDRP	82,5%	
Liczba dorosłych chorych z NDRP	19 597	19 707
Odsetek dorosłych chorych z operacyjnym** NDRP w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 ≥1%	49,7%	

*wg 7. edycji klasyfikacji TNM;

3.2.1.5 Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji obejmującej chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych KRN, ze względu na brak danych dotyczących zachorowalności dla międzybłoniaka opłucnej.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych
1999	153
2000	134
2001	155
2002	174
2003	192
2004	204
2005	185
2006	211
2007	245
2008	213

Rok	Liczba chorych
2009	278
2010	278
2011	270
2012	316
2013	339
2014	308
2015	337
2016	334
2017	344
2018	278
2019	350

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach analizy (2026-2027) równą 350 chorych (dane KRN za 2019 r.).

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

Tab. 16. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.

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

W kolejnym kroku szacowanie liczebności populacji chorych z międzybłoniakiem opłucnej ograniczono do chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego. [REDACTED]

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

Tab. 17. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii systemowej/chemioterapii	36,4%	Enewold 2017
	44,7%	Beebe-Dimmer 2016
	39,0%	Danese 2022
	34,2%	Kovac 2012
	■	■
Średnia	■	■

Prognozowaną na lata 2026-2027 liczebność chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych z międzybłoniakiem	350
Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej	85,0%
Liczba chorych z międzybłoniakiem opłucnej	298
■	■
■	■
■	■
■	■

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 105 chorych w I roku i II roku analizy.

3.2.1.6 Rak nerkowokomórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 19. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	3 830	Dane KRN

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2000	3 860	
2001	3 933	
2002	4 178	
2003	4 166	
2004	4 033	
2005	4 298	
2006	4 319	
2007	4 415	
2008	4 628	
2009	5 039	
2010	4 863	
2011	4 792	
2012	5 081	
2013	5 346	
2014	5 175	
2015	5 436	
2016	5 410	
2017	5 476	
2018	5 502	
2019	5 404	
2020	5 756	Proгноza
2021	5 850	
2022	5 943	
2023	6 037	
2024	6 131	
2025	6 225	
2026	6 319	
2027	6 413	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 6 319 i 6 413.

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

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

Tab. 20. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do terapii I linii oraz terapii II linii po nieskuteczności terapii I linii.

Parametr	2026	2027
Liczba dorosłych chorych z rakiem nerki (C64) - KRN	6 319	6 413
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym	55%	
Odsetek chorych leczonych za pomocą terapii I linii	50%	
Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerki stosujących terapię w I linii	1 738	1 764
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem w II linii	50%	
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem w II linii	869	882

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **2 607 i 2 645 chorych odpowiednio w I i II roku analizy** (w tym 1 738 i 1 764 chorych w I linii odpowiednio w I i II roku analizy oraz 869 i 882 chorych w II linii odpowiednio w I i II roku analizy).

3.2.1.7 Chłoniak Hodgkina

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

Dane NFZ dotyczącą chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (JGP S21; Statystyki NFZ), przy założeniu, że 13% przeszczepów wykonywanych jest u chorych z chłoniakiem Hodgkina (na podstawie danych z 2023 r. raportowanych przez Poltransplant).

Tab. 21. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
2023	158	145
2022	147	129
2021	111	126
2020	133	127
2019	131	130
2018	123	144
2017	119	139
2016	103	128
2015	116	120
2014	109	108

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

liczebności chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku - patrz poniższa tabela.

Tab. 22. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
2023	133	145
2022	123	129
2021	93	126
2020	112	127
2019	110	130
2018	103	144
2017	100	139
2016	87	128
2015	97	120
2014	92	108

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto średnią liczbę chorych ze wszystkich lat z dwóch źródeł danych - 117 chorych.

Tab. 23. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin

[illegible]

3.2.1.8 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 988	Dane KRN
2000	6 066	
2001	5 953	
2002	6 030	
2003	6 135	
2004	6 052	
2005	6 420	
2006	6 195	
2007	6 287	
2008	6 513	
2009	6 589	
2010	6 319	
2011	6 304	
2012	6 600	
2013	6 616	
2014	7 065	
2015	7 356	
2016	7 019	
2017	6 849	
2018	6 653	
2019	6 774	
2020	7 058	Prognoza
2021	7 112	
2022	7 166	
2023	7 220	
2024	7 274	
2025	7 327	
2026	7 381	
2027	7 435	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 7 381 i 7 435.

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

Odsetek pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby zaczerpnięto z „Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 analogicznie jak w raporcie HTA z 2019 r. dla niwolumabu (BIA Opdivo 2019). Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012, natomiast odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008. Powyższe założenia przyjęto analogicznie jak w raporcie HTA z 2019 r. dla niwolumabu (BIA Opdivo 2019).

Tab. 25. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem głowy i szyi	7 381	7 435
Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	90,0%	
Liczba chorych z typem płaskonabłonkowym raka głowy i szyi	6 643	6 692
Odsetek chorych z przerzutami (stadium IV)	23,8%	
Liczba chorych z przerzutowym rakiem głowy i szyi	1 581	1 593
Odsetek chorych kwalifikowanych do chemioterapii	24,2%	
Liczba chorych kwalifikowanych do chemioterapii	383	385
Odsetek chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	72,2%	
Liczba chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	276	278
Odsetek chorych, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu leczenia	82,6%	
Liczba chorych, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja po chemioterapii na bazie platyny w I linii	228	230

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem głowy i szyi, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **228 i 230 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy**.

3.2.1.9 Rak urotelialny

Rak urotelialny (I linia)

Populację wszystkich pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii, u których wnioskowana technologia może być stosowana, przedstawiono w rozdz. 3.2.2.

Rak urotelialny (II linia)

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem wynosiła 7 miesięcy; Sharma 2017) za punkt wyjścia do oszacowania populacji chorych z rakiem urotelialnym przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zgonów na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

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

Tab. 26. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	2 475	Dane KRN
2000	2 492	
2001	2 505	
2002	2 584	
2003	2 805	
2004	2 795	
2005	2 741	
2006	2 806	
2007	2 988	
2008	3 006	
2009	3 146	
2010	3 111	
2011	3 236	
2012	3 224	
2013	3 413	
2014	3 423	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2015	3 804	
2016	3 823	
2017	3 955	
2018	3 973	
2019	4 147	
2020	4 079	Prognoza
2021	4 162	
2022	4 245	
2023	4 328	
2024	4 411	
2025	4 494	
2026	4 577	
2027	4 660	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 577 i 4 660.

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

[Redacted text block]

Tab. 27. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.

Parametr	2026	2027
Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego	4 577	4 660
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.1.10 Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu³ (ICD-10: C65-67) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 861	Dane KRN
2000	5 428	
2001	5 255	
2002	5 598	
2003	5 741	
2004	5 847	
2005	6 138	
2006	6 016	
2007	6 318	
2008	6 736	
2009	6 944	
2010	6 888	
2011	6 729	
2012	7 260	
2013	7 523	

³ w badaniu klinicznym CheckMate 274, na podstawie którego zarejestrowano niwolumab w analizowanym wskazaniu, uwzględniono chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2014	7 470	
2015	7 827	
2016	7 950	
2017	7 948	
2018	8 201	
2019	8 052	
2020	8 498	Prognoza
2021	8 661	
2022	8 824	
2023	8 988	
2024	9 151	
2025	9 314	
2026	9 478	
2027	9 641	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 9 478 i 9 641.

Poniższe założenia przyjęto zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową”.

Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych literaturowych [REDACTED]

[REDACTED]

W zdecydowanej większości przypadków, tj. ok. 75%, komórki nowotworowe w chwili rozpoznania nie naciekają błony mięśniowej pęcherza moczowego. W związku z tym chorzy z rakiem naciekającym błonę mięśniową pęcherza moczowego stanowią ok. 25% (Hackemer 2018, Zwrotnik raka 2017, Chang 2017). Przyjęta wartość jest zgodna z danymi literaturowymi, na które powołuje się AOTMiT w opracowaniu dotyczącym diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (AOTMiT 2020). Dla pozostałych typów raka urotelialnego (rak miedniczki nerkowej i moczowodu) przyjęto upraszczająco dane jak dla pęcherza moczowego.

[REDACTED]

Tab. 30. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

[illegible]

*chorzy nieotrzymujący terapii neoadjuwantowej z wysokim ryzykiem radykalnej resekcji MIUC oraz chorzy otrzymujący terapię neoadjuwantową z wysokim ryzykiem radykalnej resekcji MIUC.

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na **509 i 518 chorych** odpowiednio w I roku i II roku analizy.

3.2.1.11 Rak jelita grubego

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji chorych z rakiem jelita grubego przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka jelita grubego na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 31. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	11 314	Dane KRN
2000	11 565	
2001	12 581	
2002	12 963	
2003	13 565	
2004	13 732	
2005	14 839	
2006	14 814	
2007	15 557	
2008	15 780	
2009	16 072	
2010	16 051	
2011	16 508	
2012	17 204	
2013	17 570	
2014	18 284	
2015	18 756	
2016	18 770	
2017	18 523	
2018	19 016	
2019	18 824	
2020	20 174	Prognoza
2021	20 569	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2022	20 965	
2023	21 360	
2024	21 755	
2025	22 151	
2026	22 546	
2027	22 942	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C1-C20) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 546 i 22 942.

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

Na podstawie badania klinicznego CheckMate 142 (Overman 2017) i danych literaturowych (Oliviera 2019, Battaglin 2018), przyjęto, że chorzy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną stanowią ok. 5% wszystkich chorych z rakiem jelita grubego, co jest spójne z założeniami przyjętymi w raporcie HTA z 2021 r. dla niwolumabu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (BIA Opdivo 2021).

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

Tab. 32. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie.

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem jelita grubego	22 546	22 942
Odsetek chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego	19,8%	
Liczba chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego	4 464	4 543
Odsetek chorych z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną	5,0%	
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną	223	227
Odsetek chorych leczonych chemioterapią w ramach I linii leczenia	65,0%	
Odsetek chorych leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie	99,0%	
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie	144	146
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w kolejnej linii	54,0%	

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, leczonych terapią opartą na fluoropirymidynie, kwalifikujących się do leczenia w kolejnej linii	78	79

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **78 i 79 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.2.1.12 Rak przełyku

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji chorych z rakiem przełyku przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka przełyku na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 33. Oszacowania liczby chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 290	Dane KRN
2000	1 266	
2001	1 308	
2002	1 310	
2003	1 276	
2004	1 394	
2005	1 318	
2006	1 306	
2007	1 339	
2008	1 250	
2009	1 324	
2010	1 201	
2011	1 308	
2012	1 452	
2013	1 361	
2014	1 359	
2015	1 448	
2016	1 532	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2017	1 435	Prognoza
2018	1 497	
2019	1 500	
2020	1 472	
2021	1 482	
2022	1 493	
2023	1 503	
2024	1 514	
2025	1 524	
2026	1 535	
2027	1 545	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 1 535 i 1 545.

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

Rak przełyku (I linia)

W ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku populacja chorych, w których wnioskowana technologia może być zastosowana ograniczona jest do pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Odsetek pacjentów przyjęto na podstawie badań klinicznych ATTRACTION-3 (Kato 2019) i CheckMate 648 (Doki 2022).

Tab. 34. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w pierwszej linii, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem przełyku	1 535	1 545
Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym	90%	
Liczba chorych z rakiem płaskonabłonkowym przełyku	1 381	1 391
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym, nieoperacyjnym	70%	
Liczba chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym, rakiem płaskonabłonkowym przełyku	967	974
Odsetek chorych z PD-L1 $\geq 1\%$	49%	
Liczba chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku i PD-L1 $\geq 1\%$.	469	472

Rak przełyku (II linia)

Odsetek chorych, u których zastosowano chemioterapię w I linii oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie

w drugiej linii przyjęto analogicznie jak w oszacowaniach przedstawionych w raporcie HTA z 2021 r. dla niwolumabu (BIA Opdivo 2021).

Tab. 35. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem przełyku	1 535	1 545
Odsetek chorych z rakiem płaskonabłonkowym	90,0%	
Liczba chorych z rakiem płaskonabłonkowym przełyku	1 381	1 391
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym, nieoperacyjnym	70,0%	
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku	967	974
Odsetek chorych, u których zastosowano chemioterapię w I linii	69,9%	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii	41,5%	
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyn	280	282

Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów z rakiem przełyku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **749 i 755 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.2.1.13 Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego w analizowanym wskazaniu przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka przełyku na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań na raka przełyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego przyjęto na takim samym poziomie, jak dla chorych z rakiem przełyku, tj. odpowiednio 1 535 i 1 545 odpowiednio w I i II roku analizy (patrz Tab. 33. w rozdz. 3.2.1.12).

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

Odsetek chorych z chorobą resztkową przyjęto na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego NEOCRTEC5010 (Yang 2018) przeprowadzonego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku. Zgodnie z wynikami badania 43,2% chorych,

u których zastosowano leczenie operacyjne oraz chemioradioterapię neoadjuwantową, uzyskało patologiczną całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak śladów resztkowych komórek nowotworowych. Przyjęto, że u pozostałych chorych w tej grupie wykryto obecność komórek nowotworowych.

Tab. 36. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego.

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem przełyku	1 535	1 545
Liczba chorych z operacyjnym rakiem przełyku	30%	
Liczba chorych z operacyjnym rakiem przełyku	460	464
Odsetek chorych z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym z chemioradioterapią neoadjuwantową	56,80%	
Liczba chorych z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym z chemioradioterapią neoadjuwantową	262	263

Liczebność populacji chorych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których może być stosowane leczenie uzupełniające niwolumabem oszacowano na **262 chorych w I roku i 263 chorych w II roku analizy.**

3.2.1.14 Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji chorych z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku przyjęto liczbę zachorowań z powodu raka przełyku oraz raka żołądka na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) oraz raka żołądka (ICD-10: C16) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Przyjęto, że dane dla raka przełyku i żołądka na podstawie danych KRN uwzględniają również zachorowania na raka połączenia przełykowo-żołądkowego.

Rak przełyku

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 1 535 i 1 545 (patrz Tab. 33. w rozdz. 3.2.1.12).

Kolejne kroki oszacowania populacji z gruczolakorakiem przełyku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmowały określenie:

- odsetka pacjentów w stadium zaawansowanym choroby (stadium III i IV),
- odsetka pacjentów gruczolakorakiem przełyku,
- odsetka pacjentów z mutacją HER-2 ujemną,
- odsetka pacjentów z PDL-1 CPS ≥ 5 .

Poszczególne odsetki pacjentów przyjęto odpowiednio na podstawie publikacji Więckowska 2005, danych KRN, publikacji Chan 2012 i Janjigian 2021 analogicznie jak w oszacowaniach przedstawionych w raporcie HTA z 2021 r. dla niwolumabu (BIA Opdivo 2021).

Tab. 37. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5 .

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem przełyku	1 535	1 545
Odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium III i IV)	81%	
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem przełyku	1 243	1 252
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem przełyku	10%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku	124	125
Odsetek pacjentów z mutacją HER-2 ujemną raka przełyku	78%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku, z mutacją HER-2 ujemną	97	98
Odsetek pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5	56%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku, z mutacją HER-2 ujemną, z PD-L1 CPS ≥ 5	54	55

Rak żołądka

W przypadku raka żołądka ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń (na podstawie danych z lat 1999-2019: nieliniowość i fluktuacje, tj. znaczne wzrosty i spadki) w celu oszacowania potencjalnej liczby nowych pacjentów w kolejnych latach obliczono średnią liczbę zdiagnozowanych pacjentów wykorzystując w tym celu dane z ostatnich sześciu lat (2016-2021) i przyjęto taką samą liczbę zachorowań w kolejnych latach (patrz Tab. 38).

Tab. 38. Oszacowania liczby chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 918	Dane KRN
2000	5 911	
2001	5 687	
2002	5 720	
2003	5 677	
2004	5 648	
2005	5 575	
2006	5 636	
2007	5 688	
2008	5 570	
2009	5 485	
2010	5 443	
2011	5 527	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2012	5 553	
2013	5 512	
2014	5 731	
2015	5 628	
2016	5 549	
2017	5 370	
2018	5 271	
2019	5 260	
2020	5 468	Prognoza
2021	5 424	
2022	5 390	
2023	5 364	
2024	5 363	
2025	5 378	
2026	5 398	
2027	5 386	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 398 i 5 386.

Kolejne kroki oszacowania populacji z gruczolakorakiem żołądka, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmowały określenie:

- odsetka pacjentów w stadium zaawansowanym choroby (stadium III i IV),
- odsetka pacjentów gruczolakorakiem żołądka,
- odsetka pacjentów z mutacją HER-2 ujemną,
- odsetka pacjentów z PDL-1 CPS ≥ 5 .

Poszczególne odsetki pacjentów przyjęto odpowiednio na podstawie publikacji Więckowska 2005, danych KRN, publikacji Bang 2012 i Janjigian 2021 analogicznie jak w oszacowaniach przedstawionych w raporcie HTA z 2021 r. dla niwolumabu (BIA Opdivo 2021).

Tab. 39. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5 .

Parametr	2026	2027
Liczba chorych z rakiem żołądka	5 398	5 386
Odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium III i IV)	83%	
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem żołądka	4 480	4 471
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem żołądka	95%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka	4 256	4 247
Odsetek pacjentów z mutacją HER-2 ujemną raka żołądka	78%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, z mutacją HER-2 ujemną	3 320	3 313

Parametr	2026	2027
Odsetek pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5	61%	
Liczba chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, z mutacją HER-2 ujemną, z PD-L1 CPS ≥ 5	2 025	2 021

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 2 079 i 2 075 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

3.2.1.15 Podsumowanie

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

Tab. 40. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
Zaawansowany czerniak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie uzupełniające czerniaka	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
NDRP (I linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
NDRP (II linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
NDRP (neoadiuwant)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rak nerki (I linia)	1 738	1 764
Rak nerki (II linia)	869	882
Chłoniak Hodgkina	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rak głowy i szyi	228	230
Rak urotelialny (I linia; patrz rozdz. 3.2.2.)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rak urotelialny (II linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie uzupełniające raka urotelialnego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rak jelita grubego	78	79
Rak przetyku (I linia)	469	472
Rak przetyku (II linia)	280	282
Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego	262	263
Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku	2 079	2 075
Łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka cewki moczowej⁴ (ICD-10: C65-68) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 41. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-68) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 919	Dane KRN
2000	5 469	
2001	5 286	
2002	5 624	
2003	5 763	
2004	5 871	
2005	6 157	
2006	6 040	
2007	6 338	
2008	6 768	
2009	6 977	
2010	6 916	
2011	6 748	
2012	7 282	
2013	7 566	
2014	7 490	
2015	7 857	
2016	7 972	
2017	7 948	
2018	8 224	
2019	8 082	
2020	8 516	Prognoza
2021	8 679	
2022	8 841	
2023	9 004	
2024	9 166	
2025	9 329	

⁴ W badaniu klinicznym CheckMate 901, na podstawie którego zarejestrowano niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu, uwzględniono chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu i cewki moczowej.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2026	9 491	
2027	9 654	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 9 491 i 9 564.

W oszacowaniu liczby chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (kwalifikujących się do leczenia systemowego cisplatyną) wykorzystano podejście analityczne oraz dane literaturowe pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021).

Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych literaturowych

Odsetek chorych z typem urotelialnym

Odsetek chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

Na podstawie klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) TNM przyjęto, że nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny klasyfikowany jest łącznie jako IV stopień zaawansowania choroby (zgodnie z podejściem analitycznym wykorzystanym w analizie wpływu na budżet, pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego; AWA Bavencio 2021).

Stopień IV zaawansowania raka urotelialnego obejmuje (ESMO 2022, EAU MIBC 2024, EAU NIMBC 2024):

- guz naciekający ścianę miednicy, powłoki brzucha (T4b), bez obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych (N0), bez przerzutów odległych;
- każde stadium guza (każde T), obecność przerzutów do regionalnych/licznych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe) i/lub przerzutów w węźle chłonnym biodrowym wspólnym (każde N), obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a)
- każde stadium guza (każde T), obecność przerzutów do regionalnych/licznych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe) i/lub przerzutów w węźle chłonnym biodrowym wspólnym (każde N), obecność przerzutów odległych (M1b).

W wariancie podstawowym analizy odsetek pacjentów w stadium IV przyjęto na podstawie danych z rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) na poziomie 18,3% (10 558/57 718) w populacji USA (Ma 2020) zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet i analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021).

Według danych przedstawionych w opracowaniu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii” z 2015 roku (MPZ 2015), w 2012 roku w Polsce wśród nowo rozpoznanych pacjentów z rakiem urotelialnym 38,2% miało IV stopień zaawansowania (13,4% III stopień, 41,2% II stopień oraz tylko 7,2% stopień I). W porównaniu z innymi danymi literaturowymi, wartości te wydają się być zawyżone i z tego względu zostały uwzględnione w wariancie maksymalnym.

W wariancie minimalnym (analogicznie jak w oszacowaniach dla awelumabu; BIA Bavencio 2021) odsetek chorych w stadium IV przyjęto na podstawie danych długookresowych (pacjenci z lat 1985-2014) z Norwegii na poziomie 6,9% (Andreassen 2016).

Tab. 42. Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania.

Wariant analizy	Wartość	Źródło
BC	18,3%	Ma 2020 (rejestr SEER)
MIN	38,2%	MPZ 2015
MAX	6,9%	Andreassen 2016

Dodatkowo, należy również uwzględnić możliwość wystąpienia nawrotu lub progresji choroby do IV stopnia zaawansowania u innych pacjentów, tj. początkowo zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach choroby. Na podstawie badania Stein 2001, w którym przedstawiono wyniki standardowego leczenia operacyjnego u chorych z rakiem pęcherza moczowego (N = 1 054) oszacowano odsetek pacjentów przechodzących rocznie do stadium IV (ważony odsetek chorych przechodzących bezpośrednio do stadium IV oddzielnie ze stadiów I, II i III) - patrz Tab. 43.

Tab. 43. Odsetek chorych w nawrotem/progresją po stadium I-III.

Wariant analizy	Wartość	Źródło
BC	16,9%	Stein 2001
MIN	16,3%	
MAX	16,4%	

Odsetek chorych otrzymujących leczenie systemowe i kwalifikujących się do leczenia cisplatyną

W kolejnym kroku uwzględniono, że w ramach pierwszej linii leczenia nie wszyscy pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym otrzymają leczenie systemowe. Dodatkowo, biorąc pod uwagę analizowane skojarzenie niwolumabu z cisplatyną

i gemcytabiną liczebność populacji ograniczono do chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną. [REDACTED]

Prognozowaną na lata 2026-2027 liczebność chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 44. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

Parametr	2026	2027
Liczba zachorowań z powodu raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu i cewki moczowej	9 510	9 673
Odsetek chorych z typem urotelialnym	94,0%	
Liczba chorych z rakiem urotelialnym	8 939	9 093
Odsetek chorych w stadium I-III	81,7%	
Liczba chorych w stadium I-III	7 303	7 429
Odsetek chorych z nawrotem/progresją po stadium I-III	16,9%	
Liczba chorych z progresją do IV stadium po stadium I-III	1 234	1 255
Odsetek chorych w stadium IV w momencie diagnozy	18,3%	
Liczba chorych w IV stadium w momencie diagnozy	1 636	1 664
Liczba chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym	2 702	2 743
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

- B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20),
- B. 6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),
- B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64),

- B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32),
- B.58. Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego 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: C81),
- B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych leczonych niwolumabem w II kwartale 2024 r. w ramach powyższych programów lekowych zgodnie z danymi NFZ (Uchwała Rady NFZ).

Tab. 45. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych

Program lekowy	Liczba pacjentów
Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)	71
Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)	1 358
Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)	1 163
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)	136
Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)	561
Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	1 394
Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)	67
Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	91
SUMA	4 841

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

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

[Redacted content]

[REDACTED]

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

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

3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 47. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	Zaawansowany czerniak	■	■	Rozdz. 3.2.1
	Leczenie uzupełniające czerniaka	■	■	
	NDRP (I linia)	■	■	
	NDRP (II linia)	■	■	
	NDRP (neoadiuwant)	■	■	
	Złośliwy międzybłoniak opłucnej	■	■	
	Rak nerki (I linia)	1 738	1 764	
	Rak nerki (II linia)	869	882	
	Chłoniak Hodgkina	■	■	
	Rak głowy i szyi	228	230	
	Rak urotelialny (I linia)	■	■	
	Rak urotelialny (II linia)	■	■	

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik
		I rok	II rok	
	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego	■	■	
	Rak jelita grubego	78	79	
	Rak przełyku (I linia)	469	472	
	Rak przełyku (II linia)	280	282	
	Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego	262	263	
	Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	2 079	2 075	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		■	■	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		4 841		Rozdz. 3.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa		■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny		■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny		■	■	Rozdz. 3.2.4

3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz

Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 64 lata, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

3.4 Horyzont czasowy analizy

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

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

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

3.5 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach.
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B. 141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji niwolumabu w ramach wnioskowanego

programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego, zdefiniowano jako chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby po chemioterapii).

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

3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, u pacjentów kwalifikujących się proponowanego programu lekowego.

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

3.6 Opis modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Z modelu ekonomicznego, przygotowanego przez firmę Paraxel i dostarczonego przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb, wykorzystano dane, które były niezdyskontowane. Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (*Analiza ekonomiczna*).

Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z chemioterapią skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, niezależnie od statusu PD-L1, u pacjentów kwalifikujących się leczenia cisplatyną.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych

etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ).

3.6.1 Wariant analizy

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).

W przypadku wybranego komparatora model globalny uwzględnia dwa warianty różniące się podejściem w zakresie terapii podtrzymującej:

- wariant 1 - porównanie NIVO-CT z GC na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 z uwzględnieniem kosztów terapii podtrzymującej zgodnie z badaniem (ok. 19% pacjentów w ramieniu GC otrzymało immunoterapię w okresie wolnym od progresji; co przyjęto za leczenie podtrzymujące);
- wariant 2 - porównanie NIVO-CT z GC+AVE, tj. uwzględnienie wyników porównania NIVO-CT i GC na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 oraz w przypadku pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji dostosowano przeżycie (OS i PFS) w ramieniu GC po zakończeniu chemioterapii i zalecanego okresu bez leczenia, wraz z uwzględnieniem odpowiednich kosztów dla terapii awelumabem.

W związku z powyższym w analizie podstawowej wybrano wariant 2 (porównanie z GC+AVE), a w analizie wrażliwości - wariant 1 (porównanie z GC). W wariantie 2 model zakłada, że wszyscy pacjenci bez progresji choroby otrzymują awelumab.

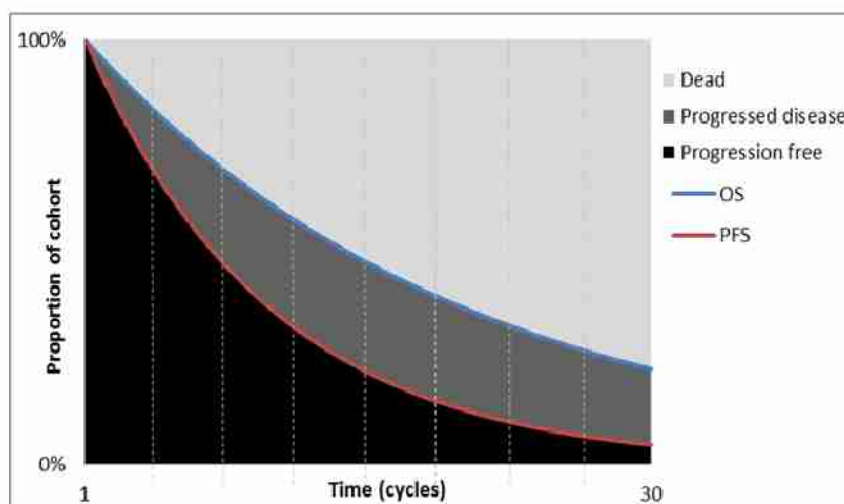
3.6.2 Struktura modelu

Struktura modelu składa się z 3 stanów zdrowia: wolny od progresji (ang. *progression-free*, PF), progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD) i zgon. Te stany zdrowia odpowiadają pierwszorzędowym i drugorzędowym punktom końcowym badania CheckMate 901 (część badania⁵; szczegółowy opis badania klinicznego wraz z wynikami przedstawiono w *Analizie klinicznej*). Wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), tj. powszechną technikę modelowania stosowaną we wskazaniach onkologicznych i zgodną z poprzednimi wnioskami oceny technologii medycznych (ang. *health technology*

⁵ w modelu wykorzystano wyniki części badania CheckMate 901, opisywanej skrótowo w dalszej części analizy jako badanie CheckMate 901.

assessment, HTA) w leczeniu immunoonkologicznym. W modelu PSM zajętość stanu zdrowia obliczono bezpośrednio na podstawie obszarów: pod krzywą PFS, między krzywymi PFS i OS oraz powyżej krzywej OS obserwowanych w badaniu CheckMate 901 odpowiednio dla PF, PD i zgonu. Na Ryc. 1 przedstawiono wizualny opis PSM w celach ilustracyjnych. W stanie zdrowia PF dane CheckMate 901 DoT (krzywa czasu trwania leczenia, ang. *duration of treatment*) zostały wykorzystane do określenia czasu trwania (a tym samym kosztu) leczenia. W analizie zastosowano zakończenie leczenia NIVO-CT po 2 latach, zgodnie z projektem badania CheckMate 901 i powszechną praktyką kliniczną w wielu krajach.

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



dead - zgon; *progressed disease* - progresja choroby; *progression free* - bez progresji choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

W analizie przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Koszty i efekty zdrowotne (w kategoriach QALY) związane z leczeniem są obliczane poprzez połączenie szacowanego czasu spędzonego w stanach PF i PD z kosztami i użytecznością zdrowia przypisaną do tych stanów. Koszty opieki zdrowotnej uwzględnione w ocenie obejmowały koszty nabycia leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty opieki końca życia, koszty zdarzeń niepożądanych i koszty kolejnych terapii (druga linia, 2L).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie głównych elementów analizy ekonomicznej.

Tab. 48. Główne elementy analizy ekonomicznej.

Element analizy ekonomicznej	Założenie analizy
Metoda analityczna	Model podzielonego przeżycia z wyróżnieniem 3 stanów zdrowia: PF, PD i zgon
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (30-letni)
Długość cyklu	Tydzień
Dyskontowanie	Kosztów i wyników zdrowotnych
Ramiona analizy	NIVO-CT

Element analizy ekonomicznej	Założenie analizy
	GC±AVE
Korekta połowy cyklu	Tak*

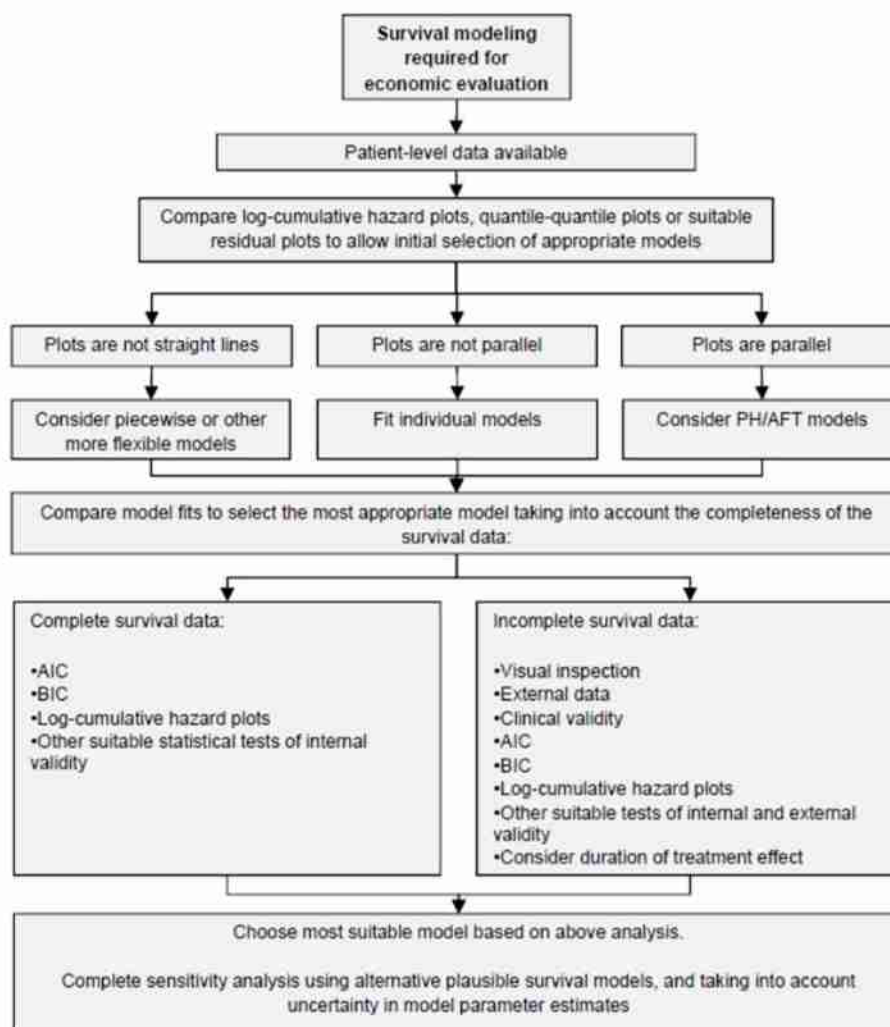
NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią; GC - gemcytabina w połączeniu z cisplatyną;
 *oszacowania w połowie cyklu w każdym stanie zdrowia, przy uwzględnieniu średniej liczby pacjentów obecnych na początku i na końcu każdego cyklu.

3.6.3 Ekstrapolacja przeżycia

3.6.3.1 Wybór odpowiedniego modelu przeżycia - założenia

Analiza statystyczna i wybór najlepiej dopasowanej krzywej były zgodne z podstawowymi koncepcjami procesu opisanego w dokumencie NICE (NICE DSU 2013) przedstawionego na Ryc. 2.

Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU (NICE DSU 2013).



AFT = model przyspieszonego czasu do niepowodzenia; AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne; PH = model proporcjonalnego hazardu (ryzyka).

Na Ryc. 2 "linie równoległe" (ang. *parallel lines*) oznaczają, że oszacowana logarytmiczna funkcja skumulowanego ryzyka dla pacjentów w grupie interwencji i oszacowana logarytmiczna funkcja skumulowanego ryzyka dla pacjentów w grupie kontrolnej reprezentują 2 równoległe linie. Jeśli linie są równoległe, jest to zgodne z założeniem proporcjonalnego hazardu (ang. *proportional hazards*, PH).

Również na Ryc. 2 i w pozostałym tekście model "indywidualny" oznacza, że do 2 ramion leczenia dopasowano oddzielne (lub niezależne) modele. W odróżnieniu do tego, założenie „proporcjonalnego hazardu” i „przyspieszonego czasu do niepowodzenia” (ang. *Accelerated Failure Time*, AFT) oznacza, że dopasowywany jest wspólny model (lub model "zależny") dla obu ramion leczenia z uwzględnieniem leczenia jako współzmiennnej.

Zgodnie z zalecanym procesem opisanym w dokumencie NICE DSU 2013 i przedstawionym na Ryc. 2, modele PH i AFT można rozważyć, jeśli odpowiednie kontrole diagnostyczne wskazują, że założenia PH i/lub AFT są spełnione.

Cale modelowanie przeżycia przeprowadzono przy użyciu pakietu FlexSurv w R przy użyciu funkcji FlexSurvReg.

3.6.3.1.1 Testowanie proporcjonalności hazardu (PH) i przyspieszonego czasu do niepowodzenia (AFT) - założenia

Aby ocenić, czy modele PH lub AFT mogą być odpowiednie do analizy danych, opracowano następujące wykresy diagnostyczne: wykresy log-skumulowanego ryzyka; wykresy reszt Schoenfelda oraz wykresy kwantyl-kwantyl.

Wykresy log-skumulowanego ryzyka

Wykresy log-skumulowanego ryzyka ilustrują ryzyka obserwowane w badaniu klinicznym i są obliczane niezależnie od modelu. Standardowa wersja przedstawia wykres log(-log funkcji przeżycia) względem log(czas).

W tej analizie wykorzystano log-skumulowane wykresy ryzyka w celu oceny trafności założenia PH. Log-skumulowane wykresy ryzyka umożliwiają wizualną ocenę założenia PH. Jeśli ryzyka są proporcjonalne między dwiema grupami leczenia, wykresy pokażą równoległe krzywe. Jeśli wykresy dla dwóch grup leczenia są w przybliżeniu równoległe, wówczas modele proporcjonalnego ryzyka mogą być również odpowiednie i mogą być dalej oceniane. Jeśli wykresy nie są równoległe, należy dopasowywać tylko indywidualne modele dla każdego ramienia leczenia i poddać je dalszej analizie.

Wykresy reszt Schoenfelda

Reszty Schoenfelda można traktować jako obserwowane minus oczekiwane wartości współzmiennych dla każdego czasu porażki (ang. *failure time*). Dla każdego pacjenta istnieje wartość reszty Schoenfelda dla zmiennej związanej z leczeniem. Wykres reszt Schoenfelda względem czasu dla zmiennej leczenia nie powinien wykazywać wzorca zmieniających się reszt. Obecność wzorca oznacza, że ta zmienna jest zależna od czasu i założenie PH nie jest spełnione.

Ponadto przeprowadzono test Grambscha i Therneau oceniający niezależność między skalowanymi resztami Schoenfelda a czasem (Grambsch 1994).

Wykresy kwantyl-kwantyl (QQ)

Modele AFT opierają się na założeniu, że różne poziomy predyktora (np. różne terapie) mają multiplikatywny wpływ na czas przeżycia. Wykreślenie kwantyli przewidywanego czasu przeżycia dla różnych poziomów predyktora względem siebie pozwala ocenić trafność tego założenia. Jeśli założenie jest trafne, pary kwantyli będą w przybliżeniu leżeć na linii prostej przechodzącej przez początek.

3.6.3.1.2 Dostosowywanie modeli regresji przeżycia

W celu oszacowania krzywych przeżycia dla badanych punktów końcowych (OS i PFS) do danych dopasowywano kilka różnych modeli przeżycia i systematycznie je porównywano.

Parametryczne modele przeżycia

Do danych dostosowywano następujące parametryczne rozkłady przeżycia:

- wykładniczy;
- Weibulla;
- Gompertza;
- log-logistyczny;
- log-normalny;
- uogólniony Gamma.

Dla każdego ramienia leczenia dopasowywano indywidualny model parametryczny. Wspólny model dla wszystkich uczestników z leczeniem jako współzmienną rozważano dodatkowo, jeśli istniały dowody z danych, że założenie PH było spełnione. Założenie PH sprawdzono za pomocą log-skumulowanych wykresów ryzyka i wizualnej kontroli reszt Schoenfelda, uzyskanych z modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Wytyczne NICE zalecają, aby w przypadku dopasowania indywidualnego modelu dla każdego ramienia leczenia oba modele wykorzystywały ten sam rozkład przeżycia (NICE DSU 2013). Pozwala to, aby wszystkie parametry stosownego rozkładu różniły się między ramionami leczenia, ale uniemożliwia, aby szacowane krzywe przeżycia miały drastycznie różne rozkłady. Zgodnie z NICE DSU, dopasowanie różnych typów modeli parametrycznych (np. modelu Weibulla dla ramienia leczenia i log-normalnego dla ramienia kontrolnego) jest możliwe, ale wymaga uzasadnienia (NICE DSU 2013).

Modele wykorzystujące krzywe sklepane

Oprócz standardowych modeli parametrycznych testowano modele oparte na krzywych sklepanych (Royston 2002). W szczególności dla PFS analizy wskazywały, że żadna z dopasowanych krzywych przy użyciu standardowych modeli parametrycznych nie zapewniała wystarczającego wizualnego dopasowania do obserwowanych danych.

Model sześcienny krzywych sklepanych jest typem elastycznego modelu parametrycznego zdefiniowanego przez wielomiany sklepane. Punkty, w których wielomiany "łączą się", nazywane są węzłami (liczba węzłów = stopień swobody [df] -1). Termin "sklejania" odnosi się do funkcji przedziałowej stosowanej w statystyce w celu matematycznego odtworzenia elastycznych kształtów krzywych przeżycia/ryzyka. Modelowane ryzyka są wygładzane w „węzłach”, w których zmieniają się rozkłady.

Sześcienna krzywa sklejana to krzywa, w której podstawowa funkcja log-skumulowanego ryzyka jest modelowana jako naturalna krzywa sześcienna w logarytmicznej skali czasu. Model może być dopasowany na skali proporcjonalnych ryzyk, skali proporcjonalnych szans lub skali normalnej (probitowej). Gdy nie określono żadnych węzłów (węzeł zerowy), sześcienną krzywą sklejane redukują się odpowiednio do standardowych rozkładów parametrycznych Weibulla, log-logistycznego i log-normalnego.

Ogólne dopasowanie modelu do kształtu podstawowej funkcji log-skumulowanego ryzyka zależy od liczby i rozmieszczenia zdefiniowanych węzłów. Chociaż dopuszczenie większej liczby węzłów może zapewnić wyższy poziom elastyczności dopasowywanej funkcji, wiąże się to z ryzykiem nadmiernego dopasowania modelu (Royston 2002, Ng 2018). W związku z tym niniejsza analiza została ograniczona do parametryzacji 1- i 2-węzłowej. Węzły były równomiernie rozłożone w nieocenzurowanym czasie dla obserwowanego poziomu pacjentów (tj. na medianie dla 1 węzła lub na 33% i 67% percentylu z 2 węzłami).

3.6.3.1.3 Ocena dopasowania modelu

Do oceny dopasowania każdego dostosowywanego modelu wykorzystano różne metody, zgodnie z wytycznymi opisanymi w NICE DSU (NICE DSU 2013).

Pomiary względnego dopasowania modelu

Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) zapewniają użyteczny test statystyczny względnego dopasowania alternatywnych modeli parametrycznych. Dla zestawu alternatywnych modeli dopasowanych do danych, preferowanym modelem jest ten z minimalną wartością odpowiednio AIC lub BIC.

AIC i BIC mają postać wiarygodności z karą, gdzie podlega karze użycie niepotrzebnych parametrów. Termin kary jest dwukrotnością liczby parametrów dla AIC i $\log(n)$ razy większy od liczby parametrów dla BIC, gdzie n jest liczbą obserwacji. Chociaż nie jest celem uwzględnienie współzmiennych w modelach przeżycia, niektóre modele parametryczne mają więcej parametrów niż inne, a warunki kary uwzględniają właśnie te parametry. Na przykład model wykładniczy ma tylko jeden parametr, podczas gdy model Weibulla ma dwa.

Wizualne porównanie z krzywymi Kaplana-Meiera

Dostosowanie rozważanych modeli oceniono następnie wizualnie, na ile blisko szacowane krzywe przeżycia są dostosowane do (nieparametrycznych) krzywych Kaplana-Meiera. To wizualne porównanie jest proste i intuicyjne, ale metoda ta jest uważana za mniej pewną niż inne metody oceny wyboru modelu. W szczególności dobre dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera może być ważniejsze w sekcjach, w których obserwuje się dużą liczbę punktów danych w porównaniu z sekcjami, w których jest mniej punktów danych, a zatem istnieje duża niepewność w szacowanej krzywej Kaplana-Meiera. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych ocen trafności przedziałów, oceny wizualne krzywych Kaplana-Meiera również uwzględniają tylko obserwowane dane i nie dostarczają informacji na temat wiarygodności ekstrapolacji.

W celu bardziej ilościowej oceny dopasowania każdego modelu regresji parametrycznej lub krzywej sklejanej do danych z badań klinicznych, oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia porównano z obserwowanym prawdopodobieństwem przeżycia w różnych punktach orientacyjnych. Oparte na modelach przewidywania prawdopodobieństwa przeżycia

uznawano za właściwe, jeśli mieściły się w zakresie $\pm 2\%$ wokół obserwowanego prawdopodobieństwa przeżycia, pod warunkiem, że istniała wystarczająca liczba pacjentów (ang. *patients at risk*) w określonym punkcie orientacyjnym. Z reguły obserwowana krzywa przeżycia może być szczególnie niewiarygodna, gdy liczba pacjentów jest mniejsza niż 15 (Machin 2006).

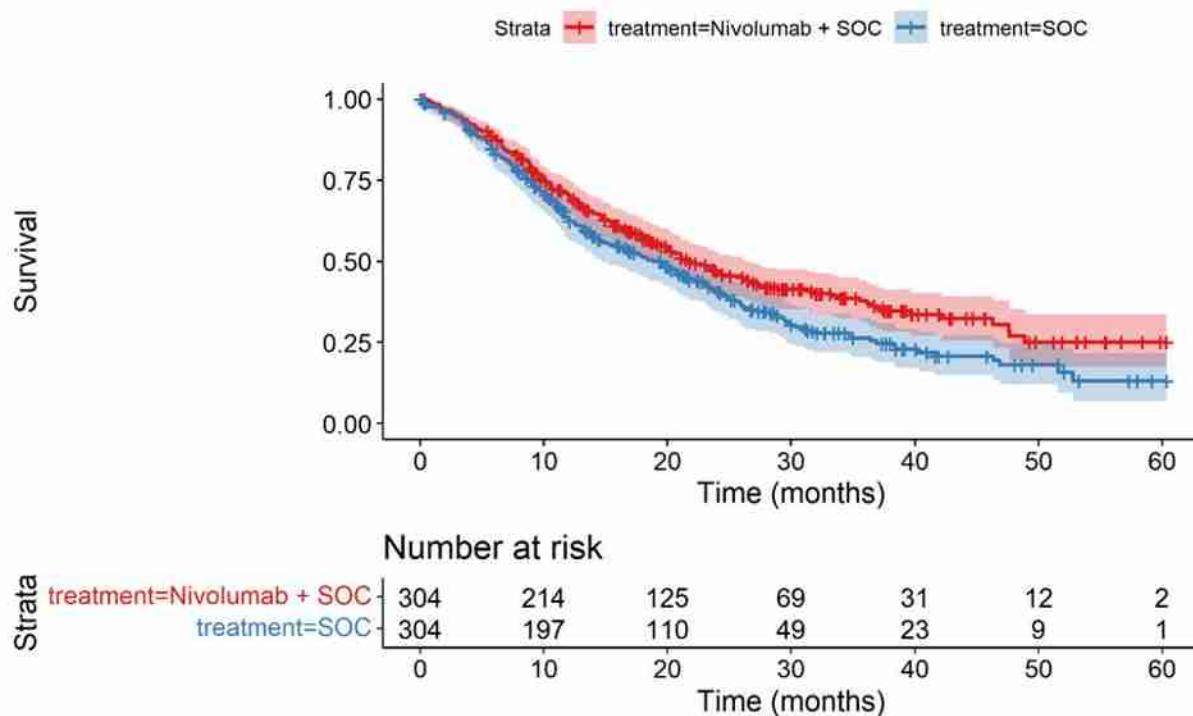
Wykresy ryzyka

Wykresy ryzyka zostały opracowane w celu oceny, jak blisko znajdują się szacowane wskaźniki ryzyka dla każdego modelu regresji parametrycznej lub krzywej sklejanek w stosunku do zaobserwowanych, wygładzonych wskaźników ryzyka, aby pomóc zweryfikować podstawowe założenie dotyczące ryzyka w czasie dla każdej formy parametrycznej (np. stałe, monotonicznie rosnące/zmniejszające się, zmieniające się w czasie). Do określenia parametrów/pasm (ang. *bandwidth*) wygładzania użyto standardowe parametry wygładzania, jak w funkcji R *muhaaz*. Maksymalny czas użyty do obliczenia wygładzania pasm został ustawiony na maksymalny obserwowany czas przeżycia.

3.6.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

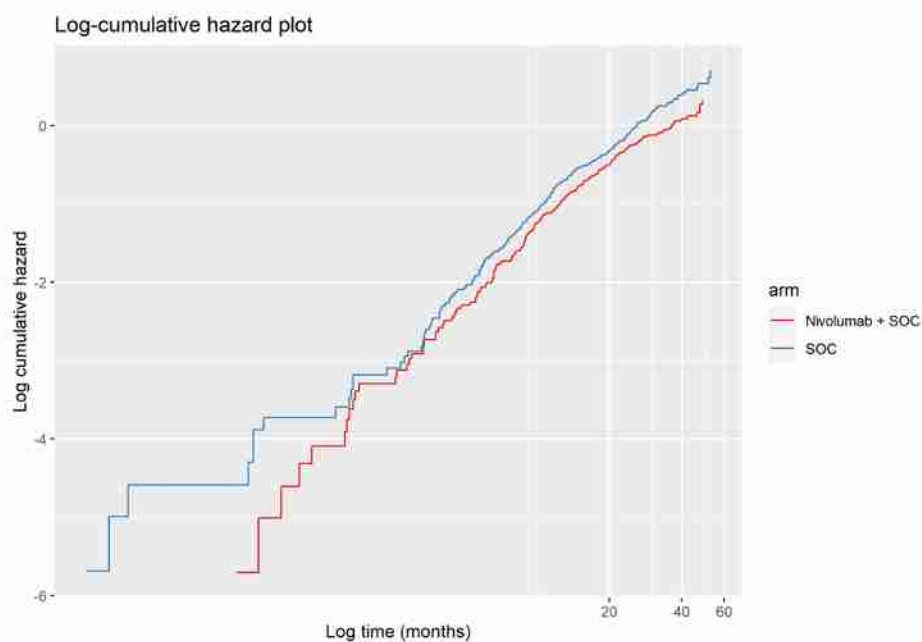
W badaniu CheckMate 901 wykazano istotną poprawę OS w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96]). Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla OS przedstawiono na Ryc. 3. Wykres log-skumulowanego ryzyka i wykres reszt Schoenfelda przedstawiono odpowiednio na Ryc. 4 i Ryc. 5. Oba wykresy wskazują na brak dowodów przeciwko założeniu proporcjonalności. Ponadto ogólna statystyka chi-kwadrat z testu Grambscha-Therneau wynosząca 0,409 na 1 df ($p=0,52$) wskazuje na brak istotnego odstępstwa od założenia proporcjonalności ryzyka na poziomie istotności 0,05. Wykres QQ przedstawiony Ryc. 6 wskazuje, że założenie AFT jest prawdopodobnie spełnione.

Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego (OS).

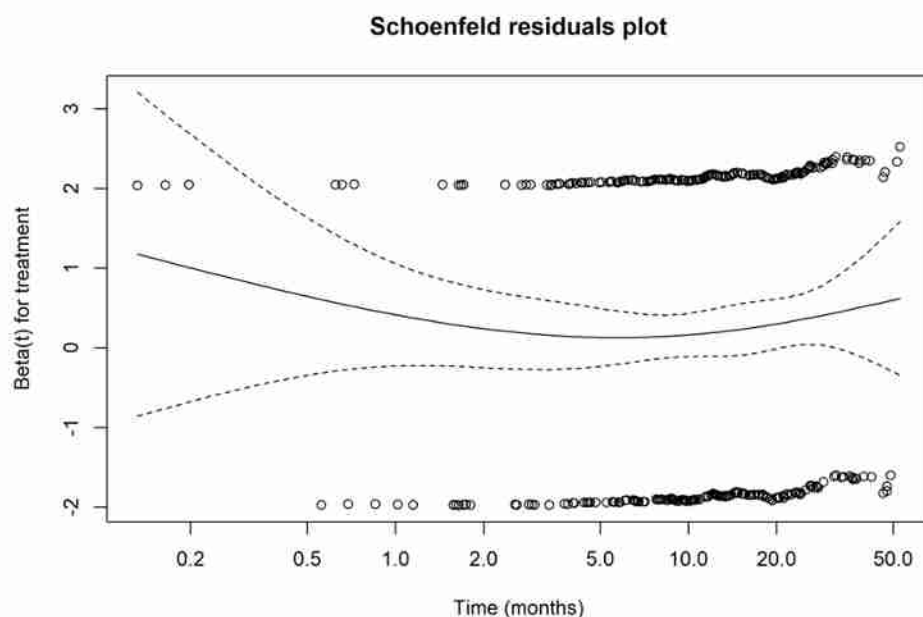


NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC

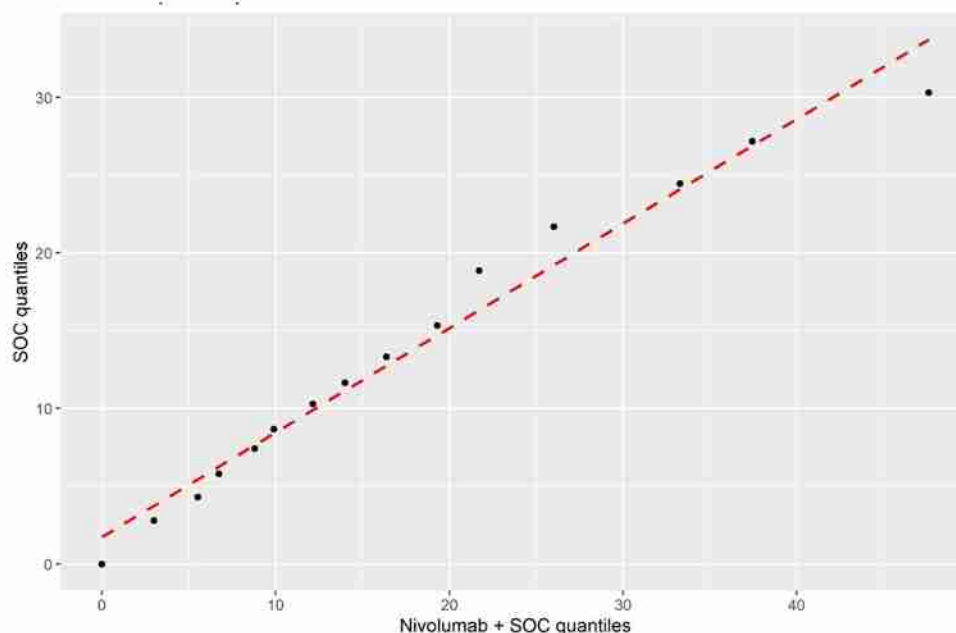
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS).



Ryc. 5. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego (OS).



Ryc. 6. Wykres kwantyl-kwantyl przeżycia całkowitego (OS).



Biorąc pod uwagę, że zarówno założenia PH, jak i AFT są spełnione dla OS, poniżej przedstawiono modele zależne.

3.6.3.2.1 Modele zależne

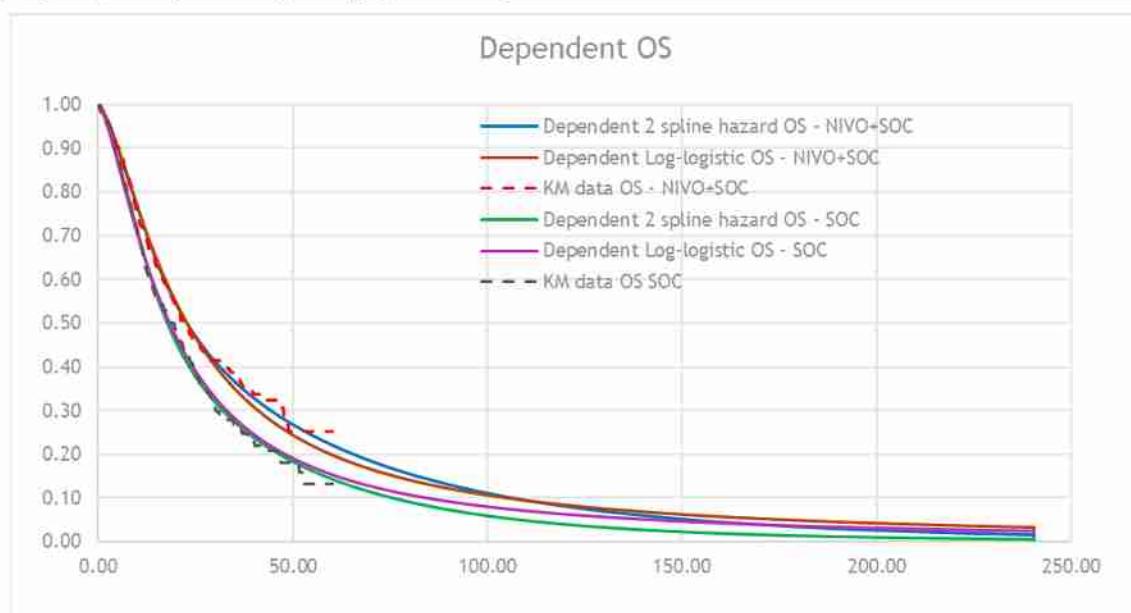
Statystyki dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych parametrycznych dostosowywanych do OS przedstawiono w Tab. 49. Statystycznie najlepiej dopasowanymi rozkładami (najniższe AIC

i BIC) są log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami, a następnie inne krzywe sklejane. W przypadku wartości AIC, które różnią się o więcej niż 3 punkty, dopasowanie modelu do danych różni się znacząco; sugeruje to, że nie wszystkie modele stanowiłyby wiarygodne dopasowanie do danych, ponieważ zakres obserwowanych wartości AIC jest znacznie większy. Na Ryc. 7 przedstawiono dwie krzywe o najlepszym dopasowaniu statystycznym. Na podstawie oceny wizualnej można stwierdzić, krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami lepiej pasuje do obu ramion niż krzywa log-logistyczna, zwłaszcza od 30 miesiąca do końca obserwacji wynoszącej 60 miesięcy.

Tab. 49. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych OS dla NIVO-CT i GC.

Rozkład	AIC	BIC
log-logistyczny	3 223,07	3 236,30
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	3 223,97	3 246,02
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	3 224,19	3 246,24
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	3 225,00	3 247,05
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	3 225,03	3 242,67
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	3 227,19	3 244,83
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	3 228,18	3 245,82
uogólniony Gamma	3 228,65	3 246,29
gamma	3 233,95	3 247,18
Weibulla	3 236,61	3 249,84
log-normalny	3 238,26	3 251,49
wykładniczy	3 239,68	3 248,50
Gompertza	3 241,67	3 254,90

Ryc. 7. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla OS (dopasowanie zależne) - rozkład log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami.



NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC; KM - Kaplana-Meiera; OS - przeżycie całkowite.

W poniższych tabelach (Tab. 50 i Tab. 51) podsumowano obserwowane i oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia w różnych punktach orientacyjnych dla OS odpowiednio w ramieniu NIVO-CT i GC.

W obu ramionach dwa najlepiej dopasowane modele (logarytmiczno-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami) mają tendencję do niedoszacowania obserwowanego prawdopodobieństwa OS po 5 latach. Jednak oszacowania z uwzględnieniem krzywej sklejanej ryzyka z 2 węzłami są bliższe obserwowanemu OS w ciągu pierwszych 3 lat (40 miesięcy), kiedy liczba pacjentów w grupie ryzyka wynosi więcej niż ok. 15.

Oszacowane ryzyka dla OS w oparciu o najlepiej dopasowane modele zależne przedstawiono na Ryc. 8 i Ryc. 9 odpowiednio dla ramienia NIVO-CT i dla ramienia GC. Wykresy wskazują, że obserwowane wskaźniki ryzyka w obu ramionach mają kształt odwróconej litery U, zatem dopasowana byłaby nie-monotoniczna funkcja ryzyka. Krzywa sklejana szans z 2 węzłami lepiej pasuje do krzywej ryzyka w ramieniu NIVO-CT niż krzywa log-logistyczna. Wydaje się jednak, że oba rozkłady nie odzwierciedlają w pełni krzywej ryzyka w ramieniu GC.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dopasowanie danych OS z badania CheckMate 901 za pomocą krzywej sklejanej ryzyka z 2 węzłami.

Tab. 50. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.

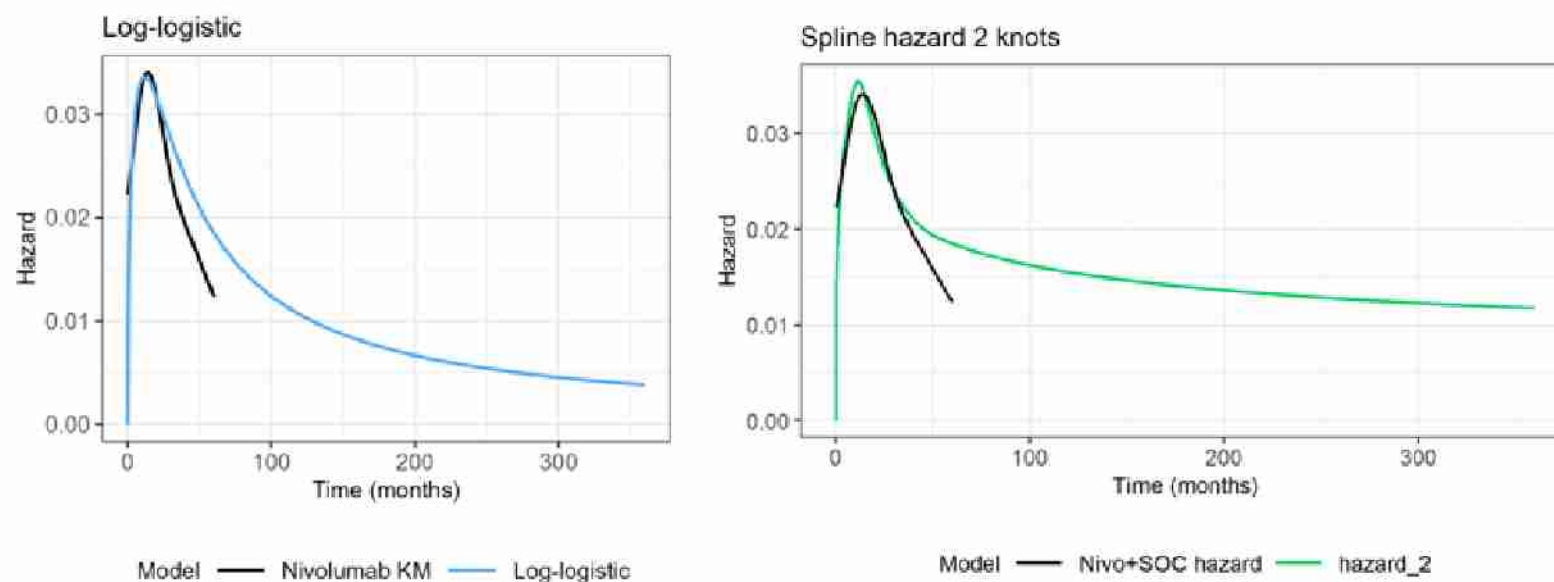
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 51. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.

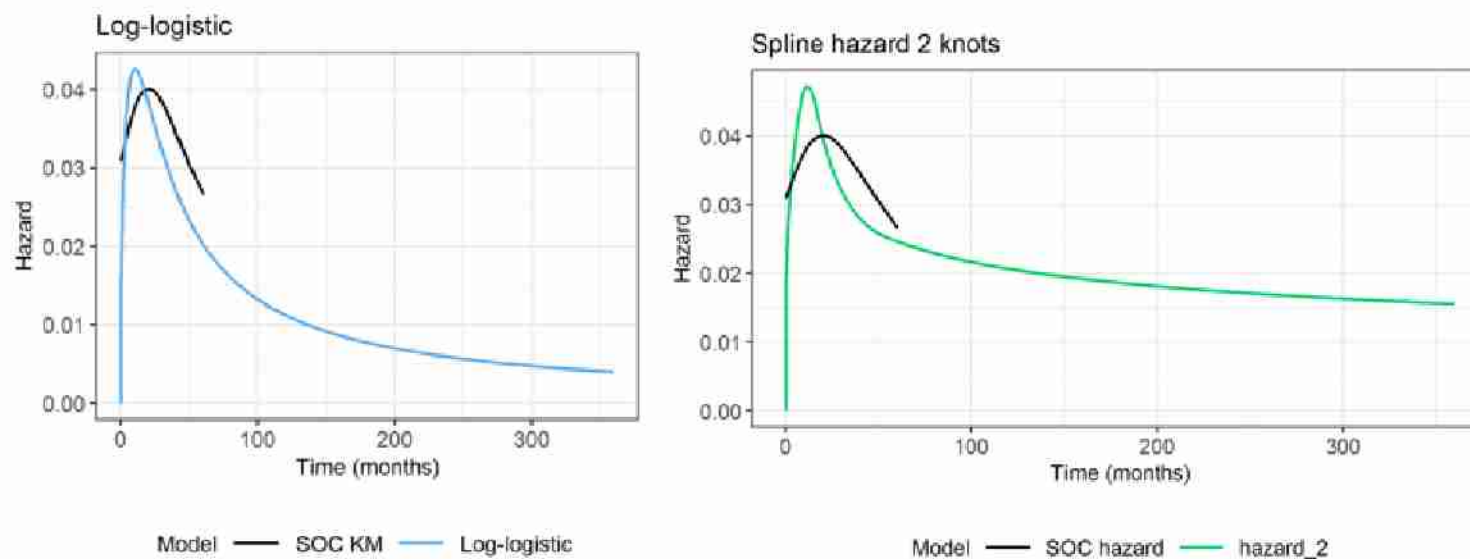
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 8. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - modele o najlepszym dopasowaniu.



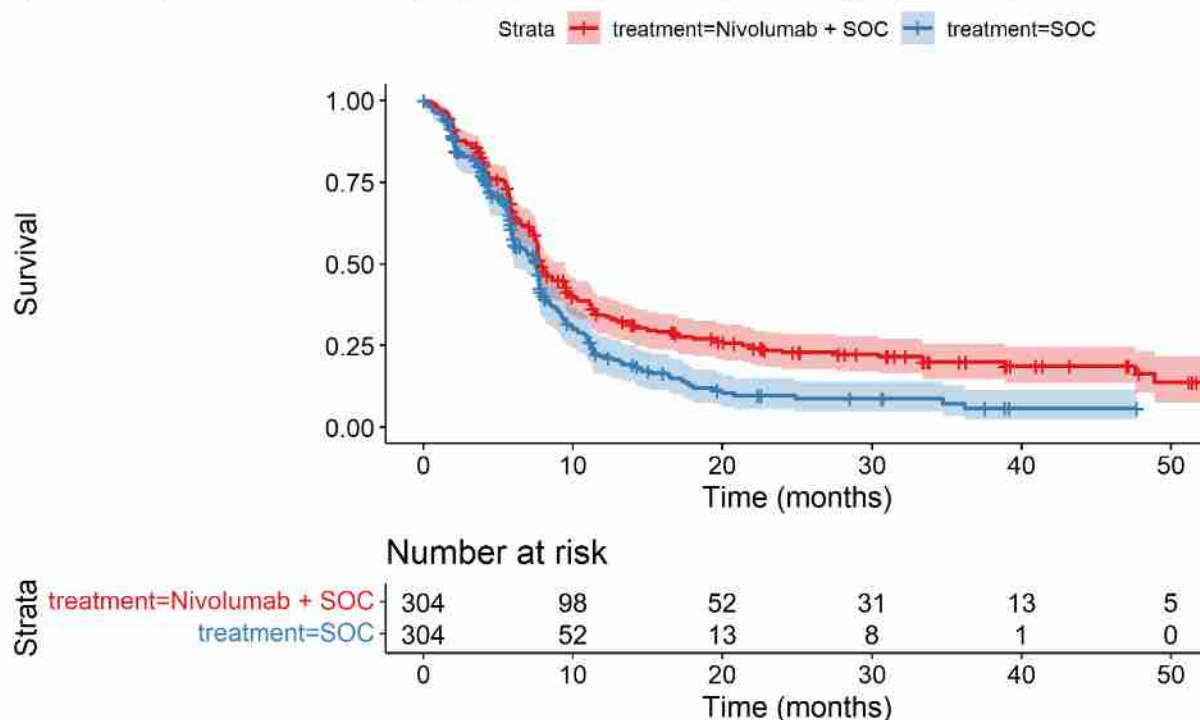
Ryc. 9. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - modele o najlepszym dopasowaniu.



3.6.3.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

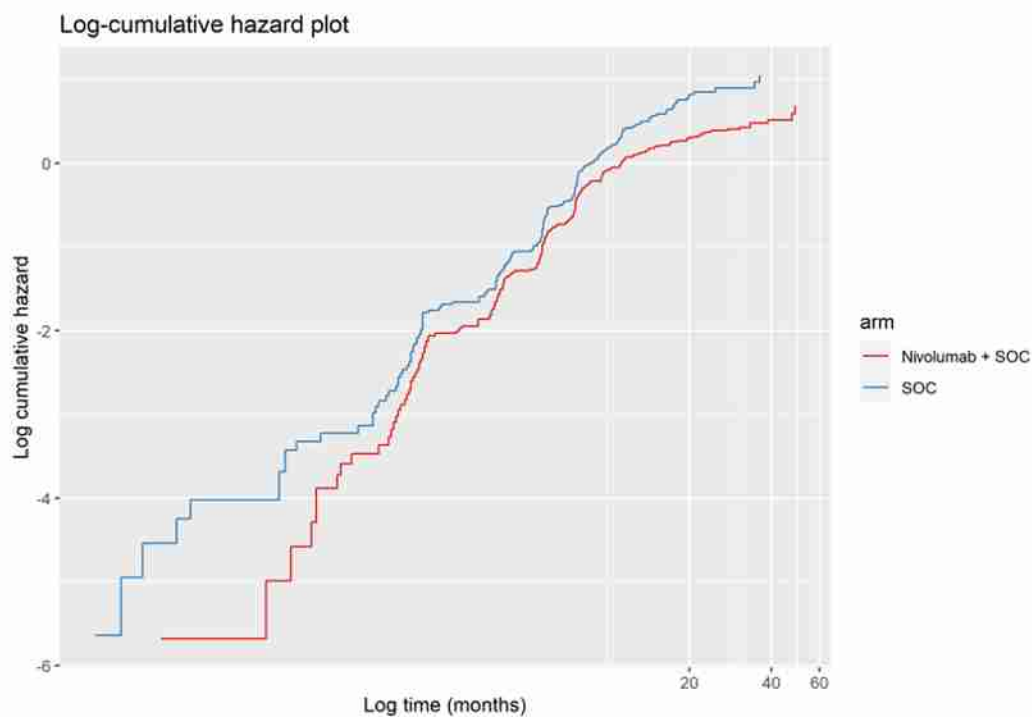
W badaniu CheckMate 901 wykazano istotną poprawę PFS w ocenie BICR w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88]). Wykres Kaplana-Meiera dla PFS dla poszczególnych ramion leczenia przedstawiono na Ryc. 10. Wykres log-skumulowanego ryzyka i wykres reszt Schoenfelda przedstawiono odpowiednio na Ryc. 11 i Ryc. 12. Oba wykresy wskazują na brak dowodów przeciwko założeniu proporcjonalności. Ponadto ogólna statystyka chi-kwadrat z testu Grambscha-Therneau wynosząca 1,18 na 1 df ($p=0,28$) wskazuje na brak istotnego odstępstwa od założenia proporcjonalności ryzyk na poziomie istotności 0,05. Wykres QQ przedstawiony na Ryc. 13 wskazuje na pewne odchylenie od założenia AFT.

Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

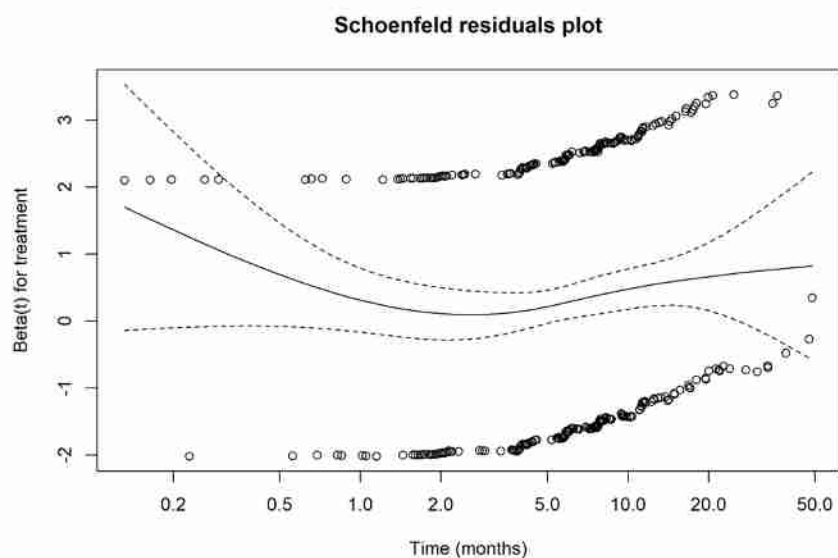


NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC.

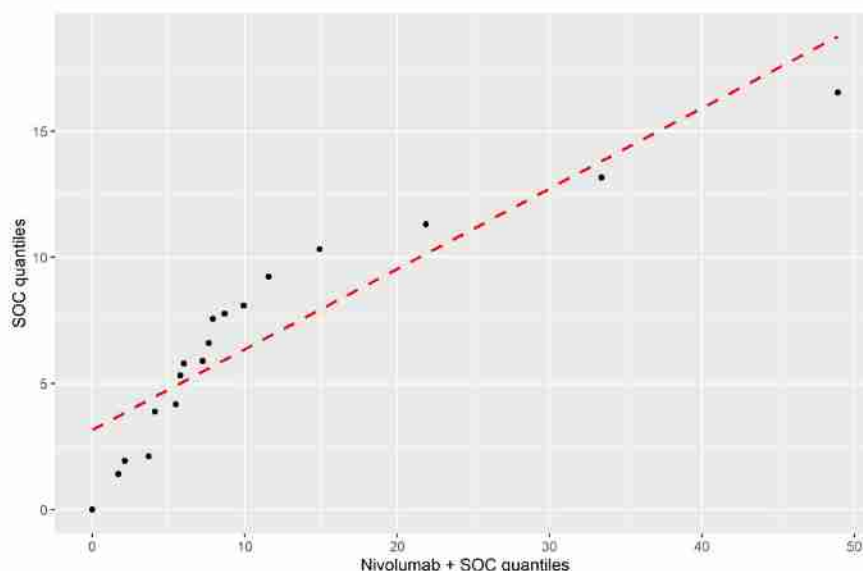
Ryc. 11. Wykresy log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Ryc. 12. Wykresy reszt Schoenfelda dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Ryc. 13. Wykres kwantyl-kwantyl dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Biorąc pod uwagę, że założenie PH jest spełnione dla PFS, poniżej przedstawiono modele zależne.

3.6.3.3.1 Modele zależne

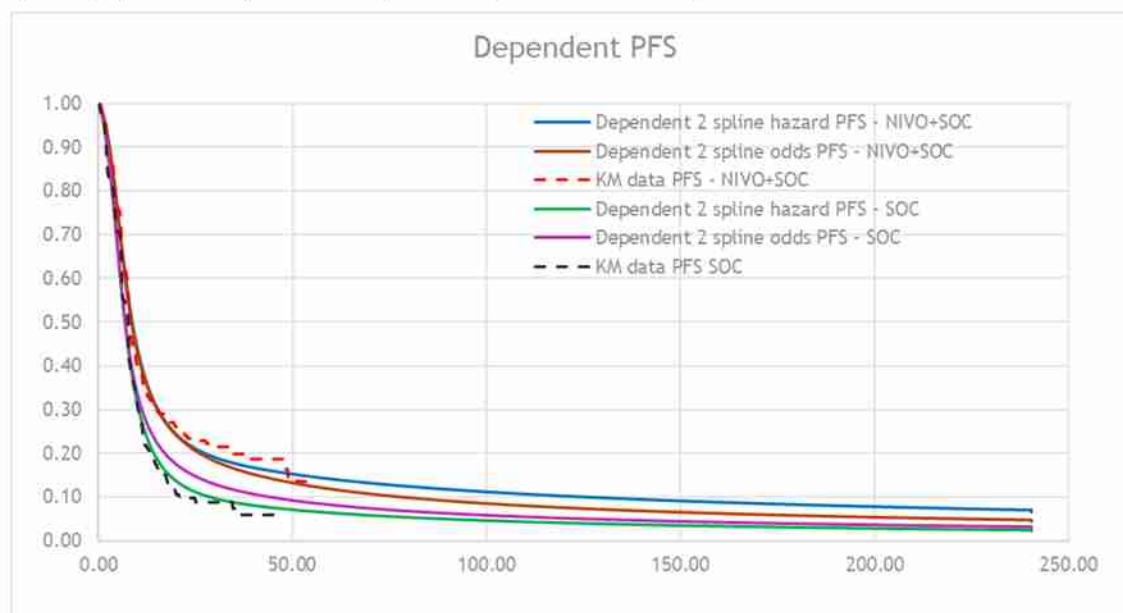
Statystyki dopasowania (AIC/BIC) krzywych parametrycznych dostosowywanych do PFS przedstawiono w Tab. 52. Krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami są statystycznie najlepiej dopasowanymi rozkładami (najniższe AIC i BIC), a następnie inne krzywe sklejane. W przypadku wartości AIC, które różnią się o więcej niż 3 punkty, istnieje znacząco różne dopasowanie modelu do danych; sugeruje to, że nie wszystkie modele stanowiłyby wiarygodne dopasowanie do danych, ponieważ zakres obserwowanych wartości AIC jest znacznie większy. Na Ryc. 14 przedstawiono krzywe z najlepszym dopasowaniem statystycznym. Z wizualnej oceny wynika, że krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami wydaje się być lepiej dopasowany do obu ramion w porównaniu do krzywej sklejanego szans z 2 węzłami.

Tab. 52. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych PFS dla NIVO-CT i GC.

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	2 783,60	2 805,65
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	2 794,31	2 816,36
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	2 796,24	2 818,29
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	2 821,07	2 838,71
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	2 822,09	2 839,73
log-logistyczny	2 822,15	2 835,38
log-normalny	2 841,21	2 854,44
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	2 842,54	2 860,18
uogólniony Gamma	2 842,83	2 860,47

Rozkład	AIC	BIC
Gompertza	2 879,01	2 892,24
gamma	2 888,77	2 902,00
wykładniczy	2 895,12	2 903,94
Weibulla	2 895,40	2 908,63

Ryc. 14. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla PFS (dopasowanie zależne) - krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami.



NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC; KM - Kaplana-Meiera; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

W poniższych tabelach (Tab. 53 i Tab. 54) podsumowano obserwowane i oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia w różnych punktach orientacyjnych dla PFS odpowiednio w ramieniu NIVO-CT i GC.

W obu ramionach krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami daje bardziej zbliżone oszacowania do obserwowanych PFS niż krzywa sklejana szans z 2 węzłami.

Oszacowane ryzyka dla PFS w oparciu o najlepiej dopasowane modele zależne przedstawiono na Ryc. 15 dla ramienia NIVO-CT i na Ryc. 16 dla ramienia GC. Wykresy wskazują, że zaobserwowane wskaźniki ryzyka w obu ramionach mają kształt odwróconej litery U, a zatem dopasowana byłaby nie-monotoniczna funkcja ryzyka. W przypadku obu ramion krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami jest lepiej dopasowana do krzywej ryzyka niż krzywa sklejana szans z 2 węzłami.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dopasowanie danych PFS z badania CheckMate 901 za pomocą krzywej sklejanej ryzyka z 2 węzłami, a w analizie wrażliwości za pomocą krzywej sklejanej szans z 2 węzłami.

Tab. 53. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.

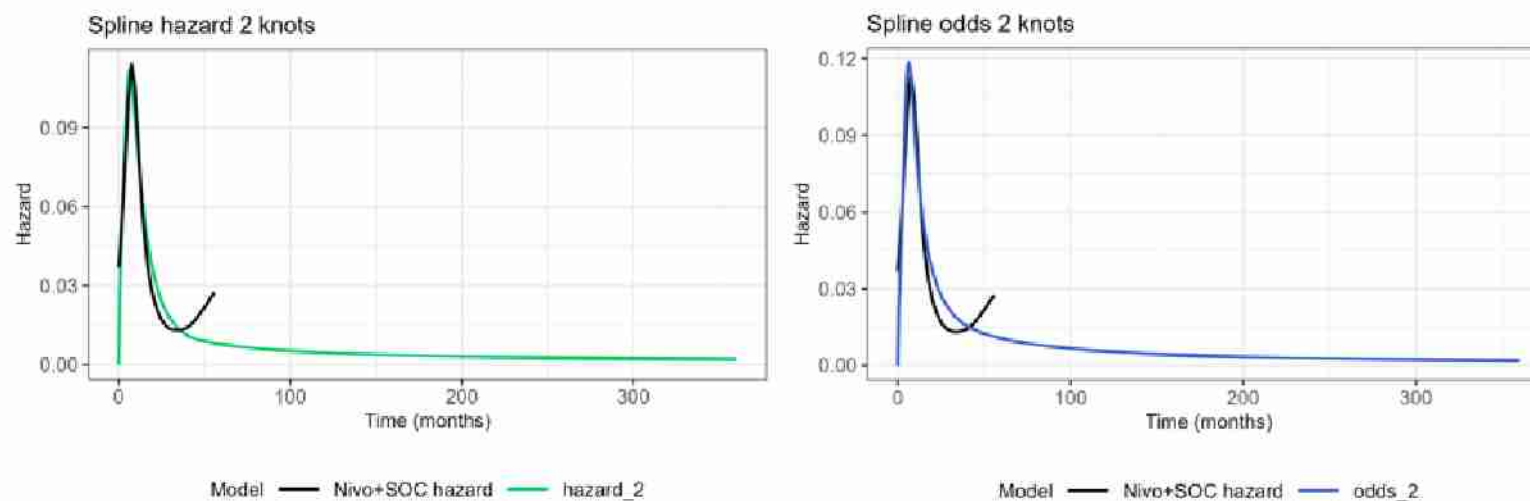
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 54. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.

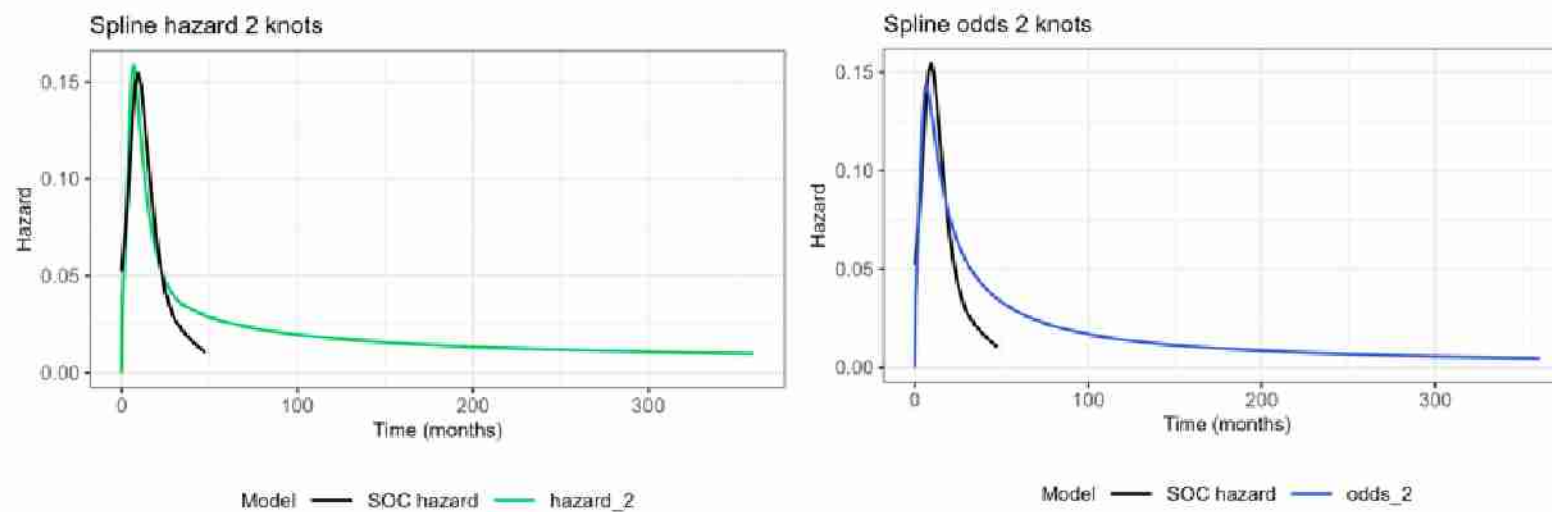
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 15. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - najlepiej dopasowane modele.



Ryc. 16. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - najlepiej dopasowane modele.



3.6.3.4 OS i PFS dla komparatorów zewnętrznych

W związku z brakiem danych dotyczących skuteczności innych komparatorów z badania CheckMate 901, przeprowadzono wyszukiwanie badań umożliwiających porównanie z dodatkowymi terapiami. W analizie podstawowej przyjęto, że założenie proporcjonalnego ryzyka (PH) jest spełnione dla zewnętrznych komparatorów, a stałe wartości HR zastosowano do ekstrapolacji PFS i OS przy użyciu GC jako ramienia referencyjnego. W przypadku GC+AVE współczynniki ryzyka zostały wykorzystane bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023) do skorygowania krzywych GC z badania CheckMate 901. Aby uzyskać PFS i OS dla GC+AVE, dostosowano przeżycie w ramieniu GC po zakończeniu terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną i zalecanego okresu bez leczenia. Dla PFS, HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowano do ramienia GC po tym okresie bez leczenia. W przypadku OS, HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowano do odsetka pacjentów, którzy byli w stanie PF w ramieniu GC badania CheckMate 901. W przypadku pozostałych pacjentów, u których doszło do progresji w ramieniu GC, OS nie zostało skorygowane. Podstawowym założeniem było podobieństwo ramienia GC w badaniu CheckMate 901 i ramienia chemioterapii (stosowanej przed włączeniem do badania) w badaniu JAVELIN Bladder 100. W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki ryzyka dla PFS i OS wykorzystane w analizie.

Tab. 55. HR zastosowane do modelowania OS i PFS w ramieniu GC+AVE.

Komparator	OS, HR [95%CI]	PFS, HR [95%CI]	Źródło
GC+AVE*	0,79 [0,61; 1,02]	0,56 [0,45; 0,71]	JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023)

GC+AVE - gemcytabina + cisplatyna + awelumab; *uwzględnienie stosowania awelumabu u wszystkich pacjentów bez progresji choroby.

3.6.3.5 Długość leczenia

W modelu ekonomicznym można przyjąć różne założenia dotyczące czasu trwania leczenia (DoT). W analizie podstawowej wykorzystano średnią liczbę dawek bezpośrednio z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT i GC dla uproszczenia i w celu dokładnego odzwierciedlenia liczby dawek z badania. Tam, gdzie było to stosowne, zastosowano liczbę dawek w modelu cykl po cyklu, aby umożliwić dyskontowanie po pierwszym roku. W przypadku NIVO-CT uwzględniono trzytygodniową przerwę między częścią I (terapia skojarzona), a częścią II (monoterapia NIVO), zgodnie z projektem badania CheckMate 901.

W przypadku czasu trwania leczenia awelumabem wykorzystano krzywą DoT Kaplana-Meiera (KM) awelumabu i jej ekstrapolację na podstawie dokumentacji przedłożonej w ramach oceny technologii medycznych (HTA) w Norwegii (NoMA 2021). Średnia DoT została wyprowadzona z pola pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*, AUC) z cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej (NoMA 2021). W modelu wykorzystano średni DoT z pięcioletnim ograniczeniem leczenia (zalecanym przez NICE) (NICE 2022). Kryteria włączenia do badania JAVELIN Bladder 100 obejmowały pacjentów bez progresji choroby po zastosowaniu od 4 do 6 cykli chemioterapii. Średnia liczba dawek (cykli) w ramieniu GC w badaniu CheckMate 901 wyniosła [REDACTED]. W związku z tym w analizie przyjęto, że pacjenci otrzymali [REDACTED] dawek GC przed podaniem awelumabu. Czas wolny od leczenia przyjęto oparto na medianie raportowanej w badaniu JAVELIN Bladder 100, co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do

leczenia awelumabem w ramach programu lekowego 141.FM w Polsce⁶. W poniższej tabeli przedstawiono szacunkową średnią liczbę dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.

Tab. 56. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.

Komparator	Średnia liczba dawek / czas trwania leczenia (tygodnie)	Źródło
NIVO-CT	[redacted]	CheckMate 901
GC	[redacted]	CheckMate 901
GEM+CIS+AVE	[redacted] Czas wolny od leczenia: 7 tygodni Awelumab: 61,28 tygodnia	CM901, Obwieszczenie MZ, Powles 2023

*4,46 dawki w I roku i 2,60 dawka w II roku; rozpoczęcie stosowanie awelumabu przyjęto od kolejnego cyklu.

W analizie wrażliwości uwzględniono również:

- odchylenie średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT o $\pm 10\%$;
- minimalną i maksymalną liczbę dawek schematu GC w ramieniu GC+AVE na podstawie danych z badania JAVELIN Bladder 100.

Tab. 57. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.

Wariant	Komparator	Średnia liczba dawek / czas trwania leczenia (tygodnie)	Źródło
1/2	NIVO-CT	[redacted]	założenie
3/4	GC+AVE	[redacted]	założenie

*4,91 dawki w I roku i 2,86 dawki w II roku/4,01 dawki w I roku i 2,34 dawki w II roku.

W analizie scenariuszowej przyjęto również inny sposób szacowania trwania leczenia, tj. w oparciu o krzywą KM dla DoT dla NIVO-CT z badania CheckMate 901. W modelach onkologicznych często zakłada się, że PFS można wykorzystać jako wskaźnik DoT. Niemniej, pacjenci mogą przerwać leczenie przed progresją (np. z powodu nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych) lub kontynuować leczenie po progresji choroby. W badaniu CheckMate 901 zarówno PFS, jak i DoT były mierzone bezpośrednio, a krzywe KM są dostępne dla obu punktów końcowych. W związku z tym, dla NIVO-CT dane KM dla DoT mogą być zatem bezpośrednio wykorzystane jako źródło czasu trwania leczenia w modelu.

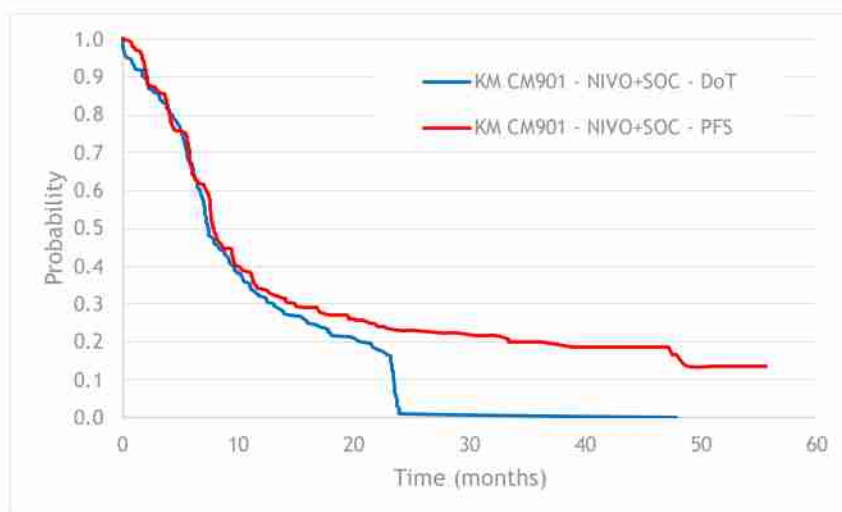
Na Ryc. 17 przedstawiono krzywe KM dla PFS i DoT dla NIVO-CT z badania CheckMate 901. Krzywa KM dla PFS dla NIVO-CT leży powyżej krzywej KM dla DoT, co wskazuje, że część pacjentów mogła przerwać leczenie przed progresją choroby. Stromy spadek krzywej DoT

⁶ zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego konieczne jest zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej (Obwieszczenie MZ).

można również zaobserwować po 24 miesiącach, co odzwierciedla zakończenie leczenia NIVO po 2 latach zgodnie z protokołem badania.

W ramieniu GC+AVE w analizie wrażliwości wykorzystano ekstrapolację DoT z zasadą zatrzymania wynoszącą 5 lat dla awelumabu.

Ryc. 17. Krzywe KM dla DoT i PFS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT.



NIVO-SOC=NIVO-CT; DoT - czas trwania leczenia; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

Tab. 58. czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.

Wariant SA	Komparator	Czas trwania leczenia	Źródło
7	NIVO-CT	KM DoT	CheckMate 901
	GC+AVE	KM DoT*	Powles 2023

*przy założeniu 18 tygodniowej terapii GC.

3.6.3.6 Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wszystkich opcji modelowania parametrycznego przeżycia rekomendowanych w powyższych rozdziałach. Dla NIVO-CT i GC do modelowania OS i PFS zastosowano podejście parametryczne wykorzystujące ekstrapolację badania CheckMate 901. Czas trwania leczenia (DoT) modelowano przy użyciu średniej liczby dawek z badania CheckMate 901. Dla komparatorów zewnętrznych zastosowano stałe HR względem ramienia GC do otrzymania OS i PFS.

Tab. 59. Podsumowanie analiz przeżycia dla OS, PFS i DoT.

Punkt końcowy	Podejście w analizie podstawowej
Komparatory w badaniu klinicznym	
OS	NIVO-CT: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami
PFS	NIVO-CT: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami
DoT	NIVO-CT: średnia liczba dawek z badania CheckMate 901
Komparatory zewnętrzne - GC+AVE	

Punkt końcowy	Podejście w analizie podstawowej
OS	Na podstawie HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowanych względem ramienia GC
PFS	Na podstawie HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowanych względem ramienia GC
DoT	Średnia długość leczenia na podstawie danych literaturowych

3.6.4 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia. Analizowana populacja odpowiada populacji chorych włączonych do badania CheckMate 901 kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (ze względu na analizowane skojarzenie niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną). Charakterystyka wyjściowa chorych w modelu została oparta na charakterystyce pacjentów w badaniu CheckMate 901 (Tab. 60). Średni wiek badanej populacji wyniósł 64,0 lat. Odsetek kobiet wynosił 22,7%, a średnia całkowita masa ciała 72,80 kg.

Tab. 60. Charakterystyka podstawowa pacjentów z badania CheckMate 901.

Charakterystyka	NIVO-CT (N=304)	GC (N=304)
Wiek, lata, średnia	63,7	64,3
Mężczyźni, %	77,6	77,0
Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)		
pęcherz moczowy	235 (77,3)	219 (72,0)
moczowód	23 (7,6)	33 (10,9)
cewka moczowa	10 (3,3)	6 (2,0)
miedniczka nerkowa	33 (10,9)	44 (14,5)
inna	3 (1,0)	2 (0,7)
ECOG, n (%)		
0	162 (53,3)	162 (53,3)
1	140 (46,1)	142 (46,7)
>1	2 (0,7)	0 (0)
Ekspresja PD-L1, n (%)		
<1%	192 (63,2)	195 (64,1)
≥1%	112 (36,8)	109 (35,9)

Powierzchnię ciała pacjentów niezbędną do oszacowania dawek większości leków przyjęto na podstawie formuły Gehana i Georga: $0,01545 \cdot (\text{wzrost}^{0,54468}) \cdot (\text{masa ciała}^{0,46336})$, w której wzrost przyjęto na podstawie danych dla Polski (mężczyźni: 180,69 cm; kobiety: 165,78 cm; WPR 2024), natomiast udział kobiet (22,7%) oraz masę ciała pacjentów (72,80 kg) na podstawie badania CheckMate 901. Powierzchnia ciała polskich pacjentów wyniosła 1,89 m² (wartość spójna z założeniami modelu globalnego, tj. 1,87 m², na podstawie wniosku dla awelumabu w NICE). W analizie wrażliwości wartość powierzchni ciała odchyłono o ±10%.

Tab. 61. Charakterystyka pacjentów modelu.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	64,0	CheckMate 274
Kobiety, %	22,7%	
Masa ciała, kg	BC: 72,80; SA1: 80,08; SA2: 65,52	
Powierzchnia masy ciała, m ²	BC: 1,89; SA1: 2,08; SA2: 1,70	oszacowania własne* (WPR 2024, CheckMate 901)

*oszacowania na podstawie formuły Gehana i Georga.

3.6.5 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2023) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2024). Tablice trwania życia przedstawiają prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1 *Analizy ekonomicznej*).

3.6.6 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) uwzględnione w modelu obejmują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE) stopnia 3, 4 lub 5, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w ramieniu NIVO-CT lub GC badania CheckMate 901 lub w ramieniu GC+AVE (na podstawie badania JAVELIN Bladder 100). Uwzględnione zdarzenia niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, 4 lub 5 uwzględnione w modelu.

TRAE	CM901		GC+AVE
	NIVO-CT	GC	
Zmęczenie	■	■	1,7%
Anemia	■	■	4,1%
Wymioty	■	■	1,2%
Zmniejszenie liczby limfocytów	■	■	0,0%
Neutropenia	■	■	0,0%
Leukopenia	■	■	0,0%
Trombocytopenia	■	■	0,0%
Podwyższona lipaza	■	■	0,0%
Zmniejszona liczba neutrofili	■	■	0,0%
Zmniejszona liczba płytek krwi	■	■	0,0%
Zmniejszona liczba leukocytów	■	■	0,0%
Zwiększenie ALT/AST	■	■	0,0%
Zakażenie układu moczowego	■	■	4,4%
Źródło	■		Powles 2023

AST: transaminaza asparaginianowa; ALT: transaminaza alaninowa/aminotransferaza alaninowa.

Koszt zdarzeń niepożądanych zastosowano jako jednorazowy koszt w pierwszym cyklu modelu. Oznacza to, że całkowity koszt leczenia każdego AE jest mnożony przez odsetek

każdego AE przedstawiony w Tab. 62 i uwzględniony w pierwszym tygodniu. Przyjęto, że koszt leczenia na epizod uwzględnia czas trwania AE. Zastosowanie kosztów AE w pierwszym tygodniu stanowi potencjalnie konserwatywne założenie. Pierwszy tydzień ma bowiem maksymalną liczbę pacjentów leczonych (pacjenci z PFS zagrożeni wystąpieniem AE). W związku z tym zastosowanie kosztu w tygodniu pierwszym spowoduje przeszacowanie wpływu AE.

3.6.7 Dalsze leczenie

3.6.7.1 Leczenie podtrzymujące

W ramieniu GC pacjenci kwalifikowali się do immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego przed wystąpieniem progresji (przed leczeniem w 2 linii). W badaniu CheckMate 901 18,8% pacjentów w ramieniu GC otrzymało immunoterapię w okresie wolnym od progresji. W analizie przyjęto, że jest to leczenie podtrzymujące. W badaniu CheckMate 901 pacjenci w ramach immunoterapii otrzymywali m. in. niwolumab, pembrolizumab czy awelumab. W Polsce dostępne jest jedynie leczenie podtrzymujące awelumabem, z związku z tym przyjęto, że wszyscy pacjenci (tj. 18,8%) stosują awelumab.

W celu określenia czasu trwania leczenia podtrzymującego wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera (KM) DoT dla awelumabu i jej ekstrapolację z dokumentacji przedłożonej w ramach norweskiej oceny technologii medycznych (NoMA 2021). Średni czas trwania leczenia obliczono na podstawie pola pod krzywą cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej na podstawie wniosków z Norwegii. W modelu zastosowano średni DoT z maksymalnym limitem leczenia wynoszącym pięć lat zalecanym przez NICE (NICE 2022). Czas do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego przyjęto na podstawie średniego czasu do rozpoczęcia immunoterapii w badaniu CheckMate 901. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte założenia.

Tab. 63. Założenia dotyczące terapii podtrzymującej w ramieniu GC.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Czas do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego	3,31 mies.	CheckMate 901
Czas trwania terapii podtrzymującej	14,10 mies.	średni czas trwania leczenia awelumabem - model log-logistyczny (NoMA 2021)

3.6.7.2 Leczenie po progresji choroby

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii część początkowej randomizowanej kohorty zostanie poddana kolejnemu leczeniu. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie wyniósł 40,1% (122/304) w grupie NIVO-CT i 46,7% (142/304) w grupie GC, co obliczono na podstawie badania CheckMate 901. W przypadku GC+AVE, na podstawie danych z badania JAVLEIN Bladder 100, 52,9% pacjentów otrzymało dalsze leczenie (Powles 2023). Założono, że ci pacjenci otrzymają dalszą przeciwnowotworową terapię systemową (refundowaną w Polsce) w 2 linii.

Tab. 64. Terapie stosowane w 2 linii leczenia.

Terapia	NIVO-CT	GC (bez AVE)*	GC+AVE**
enfortumab wedotyny	■	■	■
karboplatyna	■	■	■
cisplatyna	■	■	■
gemcytabina	■	■	■
paklitaksel	■	■	■

*odsetki przyjęte u pacjentów, którzy nie stosowali terapii podtrzymującej awelumabem; **odsetki przyjęte u pacjentów, którzy stosowali terapię podtrzymującą awelumabem.

3.7 Dawkowanie

Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.

W badaniu CheckMate 901 (zgodnie z protokołem badania) w ramieniu NIVO-CT niwolumab (w dawce 360 mg) podawano w skojarzeniu z cisplatyną (70 mg/m²) i gemcytabiną (1000 mg/m² 1. i 8. dnia) w 3-tygodniowych cyklach (do 6 cykli terapii skojarzonej), a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w badaniu CheckMate 901 (spójne z ChPL).

Chemioterapia

Dawkowanie cisplatyny i gemcytabiny w ramieniu chemioterapii przyjęto analogicznie jak w ramieniu interwencji, tj. cisplatyna w dawce 70 mg/m² i gemcytabina w dawce 1000 mg/m² (1. i 8. dnia cyku) co 3 tygodnie (do 6 cykli).

Terapia podtrzymująca awelumabem

W modelu dawkowanie awelumabu w ramach terapii podtrzymującej przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Bavencio ChPL), tj. 800 mg awelumabu podawane dożylnie co 2 tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w modelu dawkowanie w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.

Tab. 65. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.

Lek	Dawka	Sposób podania	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Liczba cykli
Niwolumab - I	360 mg	IV	3	1	6
Niwolumab - II	480 mg	IV	4	1	.*
Cisplatyna	70 mg/m ²	IV	3	1	6
Gemcytabina	1000 mg/m ²	IV	3	2	6
Awelumab	800 mg	IV	2	1	.**

I - terapii a skojarzona; II - monoterapia; *do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki (czas trwania terapii przyjęto na podstawie badania CheckMate 901, patrz rozdz. 3.6.3.5); *do 5 lat (czas trwania terapii przyjęto na podstawie pola pod krzywą cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej krzywej KM dla awelumabu z dokumentacji przedłożonej w ramach norweskiej oceny technologii medycznych (NoMA 2021).

Powierzchnię ciała pacjentów niezbędną do oszacowania dawek leków przyjęto na podstawie formuły Gehana i Georga uwzględniając udział kobiet oraz masę ciała pacjentów na podstawie badania CheckMate 901 (patrz rozdz. 3.6.4).

Terapie stosowane po progresji choroby

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przyjęto, że po progresji choroby stosowane następujące terapie: enfortumab wedotyny, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina i paklitaksel (patrz rozdz. 3.6.7.1).

Dawkowanie enfortumabu wedotyny przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Padcev ChPL), zgodnie z zapisami programu lekowego 141.FM, w którym finansowany jest enfortumab wedotyny w leczeniu raka urotelialnego (w drugiej linii). Dawkowanie chemioterapii przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu.

Założono, że czas trwania wszystkich kolejnych terapii wynosi 2,54 miesiąca w oparciu o ważony czas leczenia z badania KEYNOTE-045 dla paklitakselu i docetakselu na podstawie wniosku NICE dla pembrolizumabu (zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego).

Tab. 66. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.

Lek	Dawka	Sposób podania	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Czas trwania, mies.
enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg	IV	4	3	2,54
karboplatyna	470 mg	IV	4	1	2,54
cisplatyna	70 mg/m ²	IV	4	1	2,54
gemcytabina	1000 mg/m ²	IV	4	3	2,54
paklitaksel	175 mg/m ²	IV	3	1	2,54

3.8 Parametry kosztowe

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

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 901 wyniosła 64 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba z wysokim ryzykiem nawrotu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2024 r.; Komunikat DGL) oraz Obwieszczenia MZ⁷; koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z przetargów (Przetarg AVE, Przetarg EV) oraz Obwieszczenia MZ⁷;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 107/2024/DSOZ z dnia 28 października 2024 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

Biorąc pod uwagę uwzględnione stopniowe wchodzenie pacjentów do programu lekowego, na potrzeby analizy wpływu na budżet oszacowano średni koszt leczenia uwzględniony w Analizie ekonomicznej (rozdz. 3.6.3.5) w przeliczeniu na 1 cykl uwzględniając schematy dawkowania leków.

⁷ uwzględniono zmiany przedstawione w projekcie Obwieszczenia MZ, które wejdzie w życie 1 stycznia 2025 r.

3.8.1 Koszty zakupu leków

W wariantcie analizy z RSS koszt zakupu niwolumabu przyjęto na [REDAKTOWANE], koszt gemcytabiny - 0,06 PLN/mg, cisplatyny - 0,59 PLN/mg, awelumabu - 12,50 PLN/mg; karboplatyny - 0,24 PLN/mg, paklitakselu - 0,38 PLN/mg, enfortumabu wedotyny - 159,89 PLN/mg.

W wariantcie analizy bez RSS koszt zakupu niwolumabu przyjęto na 67,72 PLN/mg, koszt gemcytabiny - 0,09 PLN/mg, cisplatyny - 0,74 PLN/mg, awelumabu - 18,66 PLN/mg; karboplatyny - 0,29 PLN/mg, paklitakselu - 0,60 PLN/mg, enfortumabu wedotyny - 161,02 PLN/mg.

Koszty zakupu leków są takie same z perspektyw NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab, enfortumab wedotyny - katalog B, pozostałe leki - katalog C wykazu leków refundowanych).

Tab. 67. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg - analiza z RSS, PLN/mg		Koszt na mg - analiza bez RSS, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
niwolumab - z RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	67,72	67,72
gemcytabina	0,06	0,06	0,09	0,09
cisplatyna	0,59	0,59	0,74	0,74
awelumab	12,50	12,50	18,66	18,66
karboplatyna	0,24	0,24	0,29	0,29
paklitaksel	0,38	0,38	0,60	0,60
enfortumab wedotyny	159,89	159,89	161,02	161,02

3.8.2 Koszty podania leków

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

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 76/2024/DGL z dnia 02 sierpnia 2024 r. oraz Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,72 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,70 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 68. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	836,18*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	665,34**

*wycena punktowa x 1,72 PLN/pkt (program lekowy); **wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (chemioterapia).

3.8.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla niwolumabu, awelumabu i enfortumabu wedotyny (stosowanych w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia raka urotelialnego⁸;
- dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto dwukrotne/trzykrotne rozliczenie procedury w zależności od czasu trwania terapii).

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 76/2024/DGL z dnia 02 sierpnia 2024 r. oraz Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,72 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,70 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 69. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 76/2024/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/4 tyg.
5.08.08.0000193	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii	2 045,95	3 514,94	269,45*
5.08.08.0000194	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii	1 434,80	2 464,99	188,97*

*wycena punktowa x 1,72 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach);

Tab. 70. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt terapii, PLN	Koszt, PLN/4 tyg.
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 380,66*^	374,16

⁸ w ramach programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym finansowany jest aktualnie awelumab w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny; enfortumab wedotyny w leczeniu w leczeniu raka urotelialnego (w drugiej linii) oraz niwolumab w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową po radykalnej resekcji z wysokim nawrotem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt terapii, PLN	Koszt, PLN/4 tyg.
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	920,44**^	333,36

*trzykrotne rozliczenie w ramach chemioterapii pierwszej linii (w tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu w wariantcie podstawowym, tj. dla 15-tygodniowej terapii); (chemioterapia GC w pierwszej linii); **dwukrotne rozliczenie w ramach 11 tygodniowej terapii (chemioterapia drugiej linii); ^wycena punktowa x 1,70 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

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

3.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badań klinicznych CheckMate 901 i JAVELIN Bladder 100 w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 uwzględniono: zmęczenie, anemia, wymioty, zmniejszenie liczby limfocytów, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, podwyższona lipaza, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększenie ALT/AST i zakażenie układu moczowego.

Koszty pojedynczych zdarzeń oszacowano uwzględniając wycenę punktową na podstawie odpowiedniego zarządzenia NFZ mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji. Dla hospitalizacja w ramach JGP wycenę punktu przyjęto jako 1,84 PLN/pkt na podstawie obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT). W przypadku świadczeń specjalistycznych przyjęto średnią wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt - świadczenia w zakresie onkologii (NFZ Informator o umowach).

Zmęczenie, wymioty

W przypadku zmęczenia i wymiotów przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2023/DSOZ.

Tab. 71. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	75,15*

*wartość punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. anemii, neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, zmniejszenia liczby

limfocytów, zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby płytek krwi, zmniejszenia liczby leukocytów przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP).

Tab. 72. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	18 146,08*
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	5 497,92*
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	767,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Podwyższona lipaza

Dla podwyższonej lipazy przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: G37 (ostre zapalenie trzustki). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 73. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0007037	Ostre zapalenie trzustki	4 995	9 190,80*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zwiększenie ALT/AST

W przypadku zwiększenia ALT/AST przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: G16 (ostre choroby wątroby). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 74. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0007016	Ostre choroby wątroby	4 605	8 473,20*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zakażenie układu moczowego

Dla zakażenia układu moczowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 75. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	2 607,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT)

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

Tab. 76. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Zmęczenie	75,15	75,15
Anemia	9 764,64	9 764,64
Wymioty	75,15	75,15
Zmniejszenie liczby limfocytów	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Leukopenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Podwyższona lipaza	9 190,80	9 190,80
Zmniejszona liczba neutrofili	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba płytek krwi	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba leukocytów	9 764,64	9 764,64
Zwiększenie ALT/AST	8 473,20	8 473,20
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28

3.8.5 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)

Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) przyjęto na podstawie najnowszego zlecenia w leczeniu raka urotelialnego z 2023 r. (AE Opdivo 2022). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 77. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia	9 988,93	9 988,93	AE Opdivo 2022

3.9 Dyskontowanie

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

3.10 Podsumowanie założeń analizy

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

Tab. 78. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii	zgodnie z analizowanym wskazaniem i badaniem CheckMate 901	3.6.4
Horyzont czasowy	2- letni	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.4
Model OS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana z 2 węzłami	dobrze dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	3.6.3.2
Model PFS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana z 2 węzłami	dobrze dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	3.6.3.3
OS i PFS dla GC+AVE (HR dla GC+AVE vs GC)	OS: HR=0,79 [95%CI: 0,61; 1,02]; PFS: HR=0,56 [95%CI:0,45; 0,71]	JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023)	3.6.3.4
Czas trwania leczenia dla NIVO-CT, GC i GC+AVE	NIVO-CT, GC: średnia liczba dawek; AVE: DoT KM (krzywa log-logistyczna)	NIVO-CT, GC: CheckMate 901; AVE: JAVELIN Bladder 100 (Powles 2023)	3.6.3.5
Powierzchnia ciała pacjentów	1,79 m ²	CheckMate 901, WPR 2024	3.6.4
Masa ciała pacjentów	72,8	CheckMate 901	3.6.4
Zdarzenia niepożądane	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów	CheckMate 901, JAVELIN Bladder 100	3.6.6
Stopy dyskontowe	0,0% efekty, 0,0% koszty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.9

Tab. 79. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab - z RSS / bez RSS	■ / 67,72	■ / 67,72
gemcytabina - z RSS / bez RSS	0,06 / 0,09	0,06 / 0,09
cisplatyna - z RSS / bez RSS	0,59 / 0,74	0,59 / 0,74
awelumab - z RSS / bez RSS	12,50 / 18,66	12,50 / 18,66
karboplatyna - z RSS / bez RSS	0,24 / 0,29	0,24 / 0,29
paklitaksel - z RSS / bez RSS	0,38 / 0,60	0,38 / 0,60

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
enfortumab wedotyny - z RSS / bez RSS	159,89 / 161,02	159,89 / 161,02
Koszty podania terapii, PLN		
NIVO-CT	836,18	826,18
GC, chemioterapia II linii	665,34	665,34
enfortumab wedotyny	836,18	826,18
awelumab	836,18	826,18
Koszty monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		
NIVO-CT - I rok	269,45	269,45
NIVO-CT - II rok	188,97	188,97
GC, chemioterapia II linii	374,16	374,16
awelumab, enfortumab wedotyny - I rok	333,36	333,36
awelumab, enfortumab wedotyny - II rok	269,45	269,45
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	9 988,93	9 988,93
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Zmęczenie	75,15	75,15
Anemia	9 764,64	9 764,64
Wymioty	75,15	75,15
Zmniejszenie liczby limfocytów	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Leukopenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Podwyższona lipaza	9 190,80	9 190,80
Zmniejszona liczba neutrofili	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba płytek krwi	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba leukocytów	9 764,64	9 764,64
Zwiększenie ALT/AST	8 473,20	8 473,20
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28

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

3.11 Walidacja modelu

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

3.12 Analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: wariant analizy (podejście w zakresie terapii podtrzymującej), rozkład PFS dla NIVO-CT i GC, czas trwania leczenia, powierzchnia ciała pacjentów, masa ciała pacjentów oraz utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

Tab. 80. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Wariant analizy - komparator w modelu	wariant (porównanie z GC+AVE)	założenie w oparciu o wyniki badania ankietowego (wariant spójny z praktyką kliniczną)	wariant (porównanie z GC)	założenie (wariant spójny ze schematem badania CM 901)	3.6.1
2	Rozkład PFS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	lepsze dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	krzywa sklejana szans z 2 węzłami	mniejsze dopasowanie do danych	3.6.3.3
3A	Czas trwania leczenia (NIVO-CT)	średnia liczba dawek	CheckMate 901	+10%	założenie	3.6.3.5
3B				-10%		
4A	Czas trwania leczenia chemioterapią (GC+AVE)	w oparciu o średnią liczbę dawek/cykli w ramieniu GC	na podstawie badania CheckMate 901	w oparciu o maksymalną liczbę dawek	na podstawie JAVELIN Bladder 100 (Powles 2023)	3.6.3.5
4B				w oparciu o minimalną liczbę dawek		
5	Czas trwania leczenia (NIVO-CT, GC+AVE)	średnia liczba dawek, średni czas trwania leczenia	CheckMate 901, Powles 2023	krzywe Kaplana-Meiera dla DoT	CheckMate 901, Powles 2023	3.6.3.5
6A	Powierzchnia ciała pacjentów	1,89 m ²	CheckMate 901, WPR 2023 (na podstawie wzoru Gehana i Georga)	+10%	założenie	3.6.4
6B				-10%		
7A	Masa ciała pacjentów	72,80 kg	CheckMate 901	+10%	założenie	3.6.4
7B				-10%		

3.13 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

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

Na podstawie zgromadzonych danych, liczebność docelowej populacji chorych w 2024 r. oszacowano na [REDAKTOWANO] (liczba chorych rozpoczynających leczenie z uwzględnieniem stopniowego rozpoczynanie terapii w ciągu roku, strukturę stosowanych terapii i pozostałe założenia przyjęto jak dla scenariusza istniejącego).

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty leków, podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty rutynowej opieki oszacowano na ok. [REDAKTOWANO] (uwzględniając stopniowe wchodzenie chorych oraz założenia jak dla scenariusza istniejącego).

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

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

Tab. 81. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

	Populacja	Koszty, PLN
Aktualna praktyka kliniczna	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- NIVO-CT	0	0
Łącznie	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

	I rok	II rok
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		

*dotyczy I linii leczenia.



4.2 Wariant minimalny



	Koszty w I roku, PLN	Koszty w II roku, PLN
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████
Różnica	██████	██████

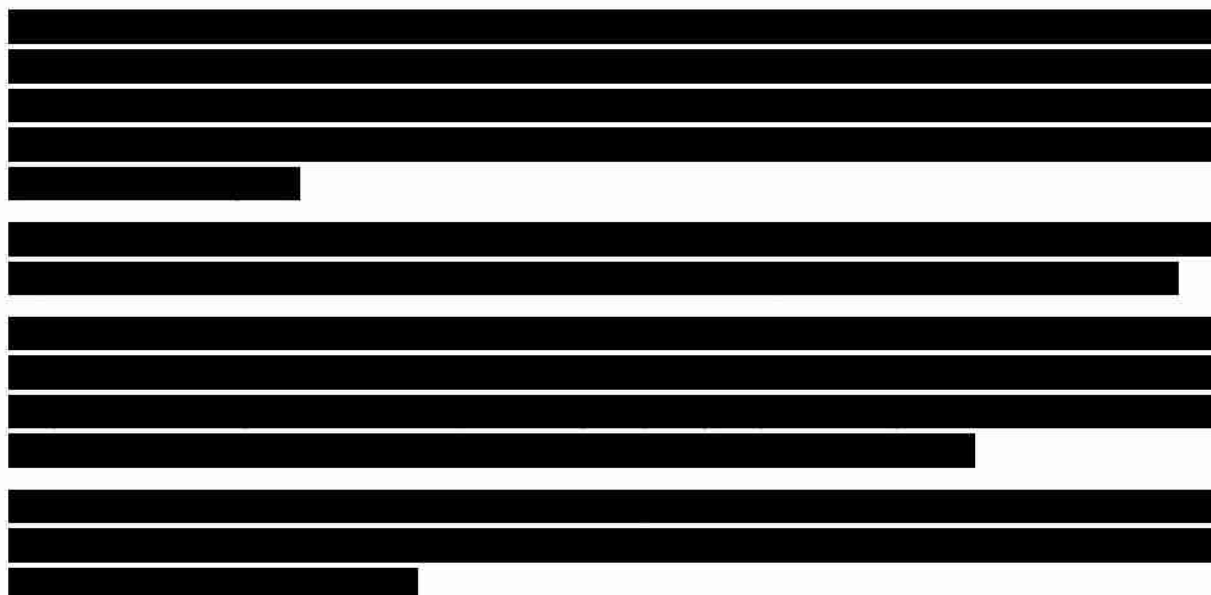
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		

	I rok	II rok
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		

*dotyczy I linii leczenia.



4.3 Wariant maksymalny



Tab. 86. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS.

	Koszty w I roku, PLN	Koszty w II roku, PLN
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Różnica		

Tab. 87. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		

*dotyczy I linii leczenia.



4.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.12. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na generowane dodatkowe obciążenia ma przyjęcie w ramieniu komparatora terapii GC zgodnie z badaniem klinicznym (wariant 1), zmiana średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT (warianty 3A i 3B) oraz przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań (wariant 5).

Tab. 88. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant z RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3A				
SA 3B				
SA 4A				
SA 4B				
SA 5				
SA 6A				

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 6B	██████	████	██████	████
SA 7A	██████	████	██████	████
SA 7B	██████	████	██████	████

	I rok	II rok
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN	30 981 583	61 943 587

*dotyczy I linii leczenia.

Ryc. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS).



5.2 Wariant minimalny

	I rok	II rok
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków*, PLN		
Koszty monitorowania leczenia*, PLN		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN		
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN		
Koszty opieki terminalnej, PLN		
Koszty łącznie, PLN	20 754 653	43 076 513

*dotyczy I linii leczenia.

Ryc. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



5.3 Wariant maksymalny

[illegible]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą 43,5 mln PLN i 83,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 126,9 mln PLN).

Tab. 93. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.

	Koszty w I roku, PLN	Koszty w II roku, PLN
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Różnica	43 464 454	83 448 032

Tab. 94. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN	████████	████████
- w tym koszt NIVO, PLN	█	█
Koszty podania leków*, PLN	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia*, PLN	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN	████████	████████
Koszty opieki terminalnej, PLN	████████	████████
Koszty łącznie, PLN	████████	████████
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN	████████	████████
- w tym koszt NIVO, PLN	████████	████████
Koszty podania leków*, PLN	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia*, PLN	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN	████████	████████
Koszty opieki terminalnej, PLN	████████	████████
Koszty łącznie, PLN	████████	████████
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków*, PLN	████████	████████
- w tym koszt NIVO, PLN	████████	████████
Koszty podania leków*, PLN	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia*, PLN	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████
Koszty leczenia po progresji choroby, PLN	████████	████████
Koszty opieki terminalnej, PLN	████████	████████
Koszty łącznie, PLN	43 464 454	83 448 032

*dotyczy I linii leczenia.

Ryc. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



5.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.12. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na generowane dodatkowe obciążenia ma przyjęcie w ramieniu komparatora terapii GC zgodnie z badaniem klinicznym (wariant 1), zmiana średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT (warianty 3A i 3B) oraz przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań (wariant 5).

Tab. 95. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	30 981 583		61 943 587	
SA 1	35 219 582	13,7%	86 946 470	40,4%
SA 2	31 045 843	0,2%	60 810 367	-1,8%
SA 3A	34 800 314	12,3%	72 084 172	16,4%
SA 3B	27 162 851	-12,3%	51 803 001	-16,4%
SA 4A	33 034 930	6,6%	67 499 380	9,0%
SA 4B	28 407 682	-8,3%	55 661 909	-10,1%
SA 5	32 753 631	5,7%	74 055 477	19,6%
SA 6A	30 980 846	0,0%	61 943 228	0,0%

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 6B	30 982 319	0,0%	61 943 946	0,0%
SA 7A	31 141 794	0,5%	62 261 544	0,5%
SA 7B	30 821 371	-0,5%	61 625 629	-0,5%

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w ramach pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

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

7 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

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

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

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024, NCI BC 2024).

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

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla niwolumabu (Opdivo ChPL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenia (analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii), perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

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

W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka cewki moczowej (ICD-10: C65-68) w latach 1999-2021 opublikowane na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), które ekstrapolowano na lata 2022-2027 za pomocą trendu liniowego. Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+. W dalszych oszacowaniach populacji chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia użyto dostępnych danych literaturowych (wykorzystanych i pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego; AWA Bavencio 2021)

[Redacted text block]

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

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich - uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki końca życia. Koszty zakupu leków w pierwszej linii leczenia oszacowano uwzględniając dawkowanie poszczególnych substancji czynnych na podstawie badania klinicznego (CheckMate 901) oraz odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych (Opdivo ChPL, Bavencio ChPL). Koszty zakupu leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia (po progresji choroby) oszacowano przy dawkowaniu uwzględnionym na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Padcev ChPL; w przypadku enfortumabu wedotyny) lub zgodnie z założeniami autorów modelu (w przypadku chemioterapii). Ze względu na dojrzałość danych dotyczących czasu trwania leczenia pochodzących z badania CheckMate 901 i brak konieczności ekstrapolacji wyników, koszty leczenia, podania i monitorowania w modelu w ramieniu NIVO-CT i GC ± AVE (chemioterapia) obliczono w oparciu o średnią liczbę dawek z badania CheckMate 901. Jednostkowe koszty leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z przetargów (Przetarg AVE, Przetarg EV). Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ uwzględniając wycenę punktu na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą) przyjęto na poziomie 2 708,87 PLN i 6 772,19 PLN (Obwieszczenie MZ). Wnioskowana cena hurtowa brutto w ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) została przyjęta na poziomie ██████████ (10 mg/ml, 4 ml) oraz ██████████ (10 mg/ml, 10 ml) (dane Wnioskodawcy).

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

██
██
██
██
██
██
██

9 Podsumowanie i wnioski

W Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego finansowana jest chemioterapia oparta na związkach platyny oraz terapia podtrzymująca awelumabem. Aktualnie w analizowanym wskazaniu nie są dostępne innowacyjne, wysoce skuteczne opcje terapeutyczne, poza awelumabem, którego zastosowaniem uzależnione jest od postępu choroby podczas stosowania chemioterapii. W związku z powyższym **skojarzona terapia niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby.

W niniejszej analizie oceniono wpływ na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych, tj. we wskazaniu spójnym ze wskazaniem rejestracyjnym (Opdivo ChPL).

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

Dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka cewki moczowej ograniczono uwzględniając odsetek chorych z typem urotelialnym, odsetki chorych w poszczególnych stadiach (w celu ograniczenia do chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym), oraz odsetki chorych otrzymujących leczenie systemowe i kwalifikujących się do terapii cisplatyną (zgodnie z analizowanym skojarzeniem niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną). W oszacowaniu liczby pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wykorzystano podejście analityczne pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021).

[REDACTED]

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu analizowanej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty standardowej chemioterapii w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym są takie same, a dodatkowe wydatki budżetowe są spowodowane głównie kosztem nowoczesnej terapii immunologicznej stosowanej u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia w porównaniu do kosztów terapii podtrzymującej stosowanej jedynie u pacjentów bez progresji choroby podczas stosowania chemioterapii. Należy również zaznaczyć, że **koszty leczenia niwolumabem są przewidywalne z punktu widzenia płatnika** (możliwość oszacowania poniesionych wydatków związanych z leczeniem pacjenta) ze względu na ograniczenie terapii do 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania), zgodnie z badaniem klinicznym i powszechną praktyką w wielu krajach, w porównaniu do braku takiego ograniczenia w przypadku awelumabu.

Finansowanie analizowanej interwencji poprzez rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego, biorąc pod uwagę korzyści kliniczne, przede wszystkim w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, jak również zalecenia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024, NCI BC 2024), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

10 Aneks



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

10.3 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia, kwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia, kwalifikujących się do leczenia cisplatyną. W analizowanym wskazaniu jest obecnie dostępna chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

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

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

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

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

10.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Tab. 102. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

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

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2, 4.3, 5.2, 5.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.10	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.10	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.4, 3.5	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	5	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	12
Tab. 3. Cena leku Opdivo® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	13
Tab. 4. Oszacowania liczby chorych ze czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	18
Tab. 5. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych lat analizy.	19
.....	20
.....	20
.....	20
Tab. 9. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych lat analizy.	21
Tab. 10. Szacowanie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego czerniaka.....	21
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	22
Tab. 12. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii I linii.	23
Tab. 13. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii II linii po nieskuteczności chemioterapii.	24
Tab. 14. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego.	25
Tab. 15. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	25
Tab. 16. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	26
Tab. 17. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	27
Tab. 18. Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii.	27
Tab. 19. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	27
Tab. 20. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do terapii I linii oraz terapii II linii po nieskuteczności terapii I linii.	29
Tab. 21. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	29
Tab. 22. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.	30
Tab. 23. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin	30
Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.....	31
Tab. 25. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	32

Tab. 26. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	33
Tab. 27. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.	34
	35
Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	35
Tab. 30. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	37
Tab. 31. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	38
Tab. 32. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie.	39
Tab. 33. Oszacowania liczby chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	40
Tab. 34. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w pierwszej linii, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$	41
Tab. 35. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.	42
Tab. 36. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego.	43
Tab. 37. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5	44
Tab. 38. Oszacowania liczby chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	44
Tab. 39. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5	45
Tab. 40. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	46
Tab. 41. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-68) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	47
Tab. 42. Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania.	49
Tab. 43. Odsetek chorych w nawrotem/progresją po stadium I-III.	49
Tab. 44. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	50
Tab. 45. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych	51
	52
Tab. 47. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	52
Tab. 48. Główne elementy analizy ekonomicznej.	57

Tab. 49. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych OS dla NIVO-CT i GC.	65
Tab. 50. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.	67
Tab. 51. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.	67
Tab. 52. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych PFS dla NIVO-CT i GC.	72
Tab. 53. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.	74
Tab. 54. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.	74
Tab. 55. HR zastosowane do modelowania OS i PFS w ramieniu GC+AVE.	77
Tab. 56. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.	78
Tab. 57. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.	78
Tab. 58. czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.	79
Tab. 59. Podsumowanie analiz przeżycia dla OS, PFS i DoT.	79
Tab. 60. Charakterystyka podstawowa pacjentów z badania CheckMate 901.	80
Tab. 61. Charakterystyka pacjentów modelu.	81
Tab. 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, 4 lub 5 uwzględnione w modelu.	81
Tab. 63. Założenia dotyczące terapii podtrzymującej w ramieniu GC.	82
Tab. 64. Terapie stosowane w 2 linii leczenia.	83
Tab. 65. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.	84
Tab. 66. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.	84
Tab. 67. Koszty zakupu leków.	86
Tab. 68. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).	86
Tab. 69. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 76/2024/DGL).	87
Tab. 70. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).	87
Tab. 71. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ, NFZ Informator o umowach).	88
Tab. 72. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	89
Tab. 73. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	89
Tab. 74. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	89

Tab. 75. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	90
Tab. 76. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	90
Tab. 77. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).	90
Tab. 78. Podsumowanie parametrów.	91
Tab. 79. Podsumowanie parametrów kosztowych.	91
Tab. 80. Scenariusze analizy wrażliwości.	94
Tab. 81. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	95
Tab. 82. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy z RSS.	96
Tab. 83. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant z RSS).	96
Tab. 84. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny z RSS.	98
Tab. 85. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant z RSS).	98
Tab. 86. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS.	100
Tab. 87. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).	100
Tab. 88. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant z RSS).	101
Tab. 89. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.	103
Tab. 90. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS).	103
Tab. 91. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny bez RSS.	105
Tab. 92. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	105
Tab. 93. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.	107
Tab. 94. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	107
Tab. 95. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant bez RSS).	108
.....	118
.....	119
.....	120

	121
	121
	122
Tab. 102. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).....	124

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.	57
Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU (NICE DSU 2013).	58
Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego (OS).	63
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS).	63
Ryc. 5. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego (OS).	64
Ryc. 6. Wykres kwantyl-kwantyl przeżycia całkowitego (OS).	64
Ryc. 7. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla OS (dopasowanie zależne) - rozkład log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami.	65
Ryc. 8. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - modele o najlepszym dopasowaniu.	68
Ryc. 9. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - modele o najlepszym dopasowaniu.	69
Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	70
Ryc. 11. Wykresy log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	71
Ryc. 12. Wykresy reszt Schoenfelda dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). ...	71
Ryc. 13. Wykres kwantyl-kwantyl dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	72
Ryc. 14. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla PFS (dopasowanie zależne) - krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami.	73
Ryc. 15. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - najlepiej dopasowane modele.	75
Ryc. 16. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - najlepiej dopasowane modele.	76
Ryc. 17. Krzywe KM dla DoT i PFS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT.	79
.....	97
.....	99
.....	101
Ryc. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS).	104
Ryc. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	106
Ryc. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	108

Piśmiennictwo

- AE Opdivo 2022** Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Warszawa, 2022. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AW/Analiza%20ekonomiczna_Opdivo%20\(adj%20MIUC\)_czarna_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AW/Analiza%20ekonomiczna_Opdivo%20(adj%20MIUC)_czarna_REOPTR.pdf) [dostęp: 25.09.2024 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- Andreassen 2016** Andreassen B.K., et al. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):799.
- AWA Bavencio 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna, 2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AW_A_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 03.10.2024 r.]
- Bang 2010** Bang Y. J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- Battaglin 2018** Battaglin F., Naseem M., et al., Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives, *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(11): 735-745.
- Beebe-Dimmer 2016** Beebe-Dimmer, J. L., Fryzek, J. P., Yee, C. L., Dalvi, T. B., Garabrant, D. H., et al., Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 743-750.
- BIA Opdivo 2018** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_AW_4_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf [dostęp: 03.10.2024 r.]
- BIA Opdivo 2019** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rc_c%201L_czarna.pdf [dostęp: 03.10.2024 r.]
- BIA Opdivo 2021** Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/050/AW/50_AW_OT.4231.29.2022_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp: 03.10.2024 r.]
- CheckMate 274** Bajorin D. F., Witjes J. A., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.*, 2021; 384(22): 2102-2114. Erratum in: *N Engl J Med*, 2021; 385(9): 864.
- Chan 2012** Chan D. S. Y., Twine CP, Lewis WG. Systematic Review and Meta-analysis of the Influence of HER2 Expression and Amplification in Operable Oesophageal Cancer. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16:1821-1829.
- Chang 2017** Chang S. S., et al., Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline (amended 2020). *J Urol*, 2017; 198(3):552-559.

Danese 2022	Danese MD, Daumont M, Nwokeji E, Gleeson M, Penrod JR, Lubeck D. Treatment patterns and outcomes in older patients with advanced malignant pleural mesothelioma: Analyses of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. <i>Cancer Rep (Hoboken)</i> . 2022 Sep;5(9):e1568.
DNUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <i>Dziennik Ustaw</i> 2023 poz. 1938. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Enewold 2017	Enewold, L., Sharon, E. and Thomas, A., Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. <i>Lung Cancer</i> , 2017, 112: 102-108.
EAU MIBC 2024	J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer [dostęp: 09.08.2024 r.]
ESMO 2022	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Lortot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2022 Mar;33(3):244-258.
ESMO 2024	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Lortot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. <i>Ann Oncol</i> . 2024 Jun;35(6):485-490.
Galsky 2013	Galsky M.D. et al., Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013; 31:15_suppl, 4525.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html [dostęp: 19.09.2024 r.]
Guzel 2011	Guzel Z., Zaawansowany rak przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> , 2011, tom 3, nr 1, 17-35.
Hackemer 2018	Hackemer P., et al., Diagnostyka i leczenia nowotworów pęcherza moczowego. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> , 2018; 2 (55).
Janjigian 2021	Janjigian Y. Y., et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> , 2021; 398(10294):27-40.
Jehn 2008	Jehn C. F., et al., First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Anticancer Res</i> . 2008; 28(6B):3961-3964
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html [dostęp: 03.10.2024 r.]
Kovac 2012	Kovac V., Zwitter M., Zagar T., Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, <i>Radiol Oncol</i> , 2012, 46(2): 136-144.

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 03.10.2024 r.]
KRN nowotwory głowy i szyi	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/ [dostęp: 03.10.2024 r.]
KRN nowotwory nerki	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory nerki. http://onkologia.org.pl/nawotwory-nerki/ [dostęp: 03.10.2024 r.]
KRN rak przełyku	Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak przełyku. http://onkologia.org.pl/rak-przełyku-2/ [dostęp: 03.10.2024 r.]
Kuciel-Lisieska 2007	Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2011;61(4):344-348.
Lee 2019	Lee D-W., Han S-W., Association of pathway mutation with survival after recurrence in colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy, <i>BMC Cancer</i> , 2019, 19:421.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Int J Health Policy Manag</i> 2012; 2:41-47
Ma 2020	Ma X. et al., Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. <i>medRxiv</i> 2020.03.16.20037143.
Michalska-Jakubus 2006	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. <i>Borgis - Medycyna Rodzinna</i> 2006; 2:45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etipatogeneza-i-rokowanie.html [dostęp: 19.10.2021 r.]
Molinari Mesothelioma	Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio [dostęp: 14.10.2021 r.]
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 26.08.2024 r.]
Neumann 2013	Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2013; 110(18): 319-26.
NCI BC 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#_709_toc [dostęp: 07.08.2024 r.]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 4.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.08.2024 r.]
NICE 2022	NICE, Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA788]. National Institute for Health and Care Excellence, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/chapter/1-Recommendations [dostęp: 23.09.2024 r.]
NoMA 2021	NoMA, Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste [ID2020_083]. 2021.

NICE DSU 2013	Latimer N., NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 23.10.2024 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 08.08.2024 r.]
Oliviera 2019	Oliviera A.F, Bretes L., Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. <i>Front Oncol</i> , 2019; 9:396.
Opdivo ChPL	Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Overman 2017	Overman M. J., McDermott R., Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, <i>Lancet Oncol</i> , 2017, 8(9):1182-1191.
Peron 2014	Péron J, et al., An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. <i>BMC Cancer</i> , 2014, 14:504.
Poltransplant	Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html [dostęp 02.10.2024 r.]
Przetarg AVE	COZL/DZP/MBK/3411/PN-25/22 Dostawa leków Avelumab i Carmustine na potrzeby COZL. https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/589354 [dostęp: 19.11.2024 r.]
Przetarg EV	TP-311/22/TM ostawa produktu leczniczego Enfortumab vedotin. https://przetargi.nio.gov.pl/page2.php?ident=3239 [dostęp: 19.11.2024 r.]
PTOK 2014	Kawecki A., Nawrocki S., (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2014 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
PTOK 2015	Potemski P., Polkowki W., (red.). Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2015 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.].
PTOK 2021 czerniak	Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok.

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniak_i_skory_20211230.pdf [dostęp: 01.10.2024 r.]

Raeseide 2016 Raeseide M. C., Gormly K., Neuhaus S. J. et al., Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT; a case report, *BJR Case Rep* 2016; 2: 20150295.

Raport RPM 2024 Raport. Rak pęcherza moczowego. Ścieżka pacjenta i algorytm postępowania terapeutycznego. Warszawa, 2024. <https://www.mzdrowie.pl/medycyna/raport-optymalna-sciezka-diagnostyki-i-leczenia-pacjentow-z-rakiem-pecherza/> [dostęp: 07.10.2024 r.]

Robinson 2012 Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012, 1(4): 491-496.

Rogers 1998 Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. *Medycyna Praktyczna* 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp: 19.10.2021 r.]

Ruback 2012 Ruback M. J. C., et al., Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J*, 2012, 130(5):307-313

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> [dostęp 12.08.2024 r.]

Shavelle 2017 Shavelle R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, *Lung Cancer Int.*, 2017: 2782590.

Skrzypczyk 2012 Skrzypczyk M. A., et al., Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*, 2012, 4, 311-319.

Sridhar 2023 Sridhar S.S., et al., Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy., in *ASCO Genitourinary Cancers Symposium*. 2023: San Francisco, US.

Statystyki NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 02.10.2024 r.]

Stein 2001 Stein J.P., Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 666-75.

Szczekliki 2022 Interna Szczekliki 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2022

Thompson 2020 Thompson T.D. et al., Breast and colorectal cancer recurrence and progression captured by five U.S. population-based registries: Findings from National Program of Cancer Registries patient-centered outcome research. *Cancer Epidemiology*, 2020; 64. 101653.

Uchwała Rady NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 29/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html> [dostęp: 29.10.2024 r.]

**Ustawa
refundacyjna
2011**

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.



Więckowska 2015

Więckowska B, Polska, Ministerstwo Zdrowia. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. T. 1, T. 1,. Warszawa 2015

Yang 2018

Yang H., Liu H., Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial, Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(27), 2796-2803.

**Zarządzenia
Prezesa NFZ**

Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 03.10.2024 r.]

**Zwrotnik raka
2017**

Zwrotnik raka.pl Portal onkologiczny. Jak leczyć raka pęcherza moczowego? Aktualne wytyczne. sierpień 2017. <https://www.zwrotnikraka.pl/jak-leczyc-raka-pecherza-moczowego-aktualne-wytyczne/> [dostęp: 03.10.2024 r.]