

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U DOROSŁYCH PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: maj 2016

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak M PLR.4600.1200.2016.3.MG: 12 października 2016.

Uzupełnienia dokonano w rozdziałach: 4.4, 9

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, formułowanie dokumentu analizy

[REDAKTOWANE] metodyka analizy, analiza danych, formułowanie dokumentu analizy

[REDAKTOWANE] metodyka analizy, analiza danych, formułowanie dokumentu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Interwencja oceniana	19
1.5. Projekt programu lekowego dla niwolumabu	20
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej	22
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	24
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	24
2.2. Forma analizy.....	24
2.3. Perspektywa analizy	25
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.5. Populacja docelowa	25
2.6. Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej.....	35
2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej.....	40
2.8. Dawkowanie	42
2.9. Długość terapii	43
2.10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	45
2.11. Koszty.....	45
2.12. Analiza wrażliwości	50
3. WYNIKI ANALIZY	51
3.1. Populacja docelowa	51
3.2. Scenariusz istniejący	53
3.3. Scenariusz nowy	54
3.4. Wydatki inkrementalne	55
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	57
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	57
4.2. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka	58
4.3. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka.....	58

4.4. Podsumowanie.....	58
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	60
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	60
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	60
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	62
7. DYSKUSJA	66
8. OGRANICZENIA.....	69
9. BIBLIOGRAFIA	70
10. SPIS ELEMENTÓW	74
10.1. Spis tabel	74
10.2. Spis wykresów	76
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	77
ANEKS A.....	79
A.1. Epidemiologia.....	79
A.2. Badanie ankietowe	89

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MSKCC	Klasyfikacja Centrum Leczenia Nowotworów Memorial Sloan-Kettering (<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w ramach uzgodnionego programu lekowego leczenia niwolumabem.

■ Metodyka

W analizie uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu oraz na aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Ilość polskich badań epidemiologicznych dotyczących parametrów koniecznych do określenia populacji docelowej (m.in., odsetka pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, jasnokomórkowym oraz zaawansowanym) jest bardzo ograniczona. Dodatkowo mnogość parametrów, niezbędnych do uwzględnienia w celu odzwierciedlenia wszystkich kryteriów włączenia do obowiązującego i proponowanego programu lekowego, powoduje iż oszacowania populacji docelowej oparte na dostępnych danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością.

Obecnie w Polsce, w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC refundowane są w ramach programu lekowego dwie interwencje: ewerolimus oraz aksytynib. Korzystając z tego faktu, w związku ze wspomnianymi powyżej ograniczeniami danych epidemiologicznych, liczebność populacji docelowej została wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla tych leków. Są to najbardziej wiarygodne dane, które określają rzeczywiste zużycie leków w populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego. Tym samym dane te mogą posłużyć do określenia realnej liczebności populacji docelowej, w przypadku pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Dodatkowo na podstawie odnalezionych badań określających rozkład pacjentów według skali MSKCC, wyznaczono liczebność populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem. Rozpowszechnienie niwolumabu przyjęto zgodne z rozpowszechnieniem aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji. Przyjęte na tej podstawie rozpowszechnienie niwolumabu jest zgodne z przewidywaniami ekspertów w tym zakresie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym niwolumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, oraz nowy, w którym niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia niwolumabem.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) oraz bez uwzględnienia RSS. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym

■ Wyniki

Liczebność populacji docelowej określono na 660 w roku 2017, 699 w roku 2018 oraz 733 w roku 2019.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem leczenia będą ewerolimusem lub aksytynibem, natomiast wszyscy pacjenci z niekorzystnym rokowaniem będą leczeni paliatywnie. Średnia liczba pacjentów leczonych ewerolimusem w danym miesiącu analizy będzie wynosić 210 w roku 2017, 214 w roku 2018 i 218 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 128, 145, 159, a paliatywnie – 37, 39, 41. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentów leczonych niwolumabem wyniesie 64 w roku 2017, 182 w roku 2018 i 240 w roku 2019, ewerolimusem – odpowiednio 181, 152 i 141, aksytynibem – 110, 102 i 103, a paliatywnie – 30, 27 i 26.

Całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 516 w roku 2017, 522 w roku 2018 i 536 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 315, 360 i 393, a paliatywnie – 138, 146 i 153. W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu w leczeniu zaawansowanego RCC, całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem spadnie do 446 w roku 2017, 374 w roku 2018 oraz 346 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 270, 257 i 254, a paliatywnie – 115, 81 i 78. Natomiast całkowita liczba pacjentów leczonych niwolumabem, wyniesie 138, 345 i 464 odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019.

Wydatki inkrementalne

Całkowite wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDACTED] oraz 55,4 mln zł w roku 2019.

Całkowite wydatki inkrementalne bez uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDACTED] w roku 2017, [REDACTED] w roku 2018 oraz [REDACTED] w roku 2019.

Scenariusz istniejący

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na leki, podanie leków, monitorowanie pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą 80,0 mln zł w roku 2017, 85,6 mln zł w roku 2018 oraz 90,2 mln zł w roku 2019.

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą [REDACTED] w roku 2017, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] w roku 2017, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą [REDACTED] w roku 2017, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] w roku 2017, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

Wnioski końcowe

Leczenie niwolumabem związane jest z wyższym miesięcznym kosztem terapii oraz dłuższym czasem terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne jakie odnoszą pacjenci przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji.

W latach 2018 i 2019 następuje stabilizacja zarówno liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i całkowitej liczby pacjentów leczonych niwolumabem, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentom z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej o terapię charakteryzującą się wyższą skutecznością jak również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w ramach uzgodnionego programu lekowego leczenia niwolumabem.

1.2. Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) to przeważnie złośliwy nowotwór nerki, cechujący się agresywnym przebiegiem. Nowotwór ten w większości przypadków wywodzi się z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe, rzadko z innych struktur nerki. Szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, tworząc przerzuty w węzłach chłonnych, płucach wątrobie, mózgu i kościach. Rak nerkowokomórkowy przyjmuje w klasyfikacji ICD-10 oznaczenie C-64. Nowotwory nerek stanowią około 2–3% zachorowań na nowotwory złośliwe u osób dorosłych. Z kolei RCC jest najczęściej występującym nowotworem nerek, odpowiedzialnym za 90% wszystkich zmian nowotworowych w obrębie tego narządu. [1]

Według aktualnej klasyfikacji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia się kilka wariantów histologicznych RCC, określanych na podstawie badania mikroskopowego wycinka tkanki nowotworowej oraz badań genetycznych. Do najczęściej występującymi typów RCC należą rak jasnokomórkowy, brodawkowaty i chromofobny. Spośród wymienionych typów rak jasnokomórkowy (ccRCC) cechuje się najwyższym stopniem zaawansowania, w tym obecnością odległych przerzutów oraz najwyższym stopniem złośliwości histologicznej w momencie wykrycia. Stanowi 75-80% wszystkich nowotworów nerki. [1]

Rak nerkowokomórkowy w początkowym okresie rozwija się bezobjawowo. Klasyczna triada objawów: krwimocz, ból oraz namacalny guz występuje u około 10% pacjentów. Pojedynczo, każdy z typowych objawów obserwowany jest u 50-60% pacjentów (krwimocz), 40% pacjentów (ból) i 30-40% pacjentów (namacalny guz). Pozostałe objawy są wysoce niespecyficzne tj. gorączka, nocne poty, utrata wagi czy ogólne złe samopoczucie. U około 2% mężczyzn w przebiegu RCC występują żylaki powrózka nasiennego. U około 30% chorych występują tzw. objawy paranowotworowe, będące wynikiem wydzielania przez guz substancji biologicznie czynnych tj. renina, erytropoetyna, glukagon, insulina, parathormon, gonadotropiny, hormon ACTH podobny, aldosteron lub cytokiny. Mogą one powodować m.in. podwyższenie ciśnienia krwi, hiperkalcemię, amyloidozę i szereg innych zaburzeń.

Choroba rozwija się etapowo. W I stopniu zaawansowania guz osiąga wielkość poniżej 7 cm w najdłuższym wymiarze, i jego występowanie ograniczone jest wyłącznie do nerki. W przypadku II stopnia zaawansowania, guz występuje również wyłącznie w nerce, jednak jego wielkość przekracza 7 cm w najdłuższym wymiarze. W dalszym przebiegu choroby guz rozrastając się nacieka główne żyły oraz gruczoł nadnercza, powięź nerkową oraz co najmniej jeden z okolicznych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania). Ostatecznie guz rozrasta się poza powięź nerkową, zajmując więcej niż jeden węzeł chłonny i tworząc przerzuty do innych narządów (etap IV).

Przyjmuje się że >50% przypadków RCC diagnozowanych jest przypadkowo, bezinwazyjnymi metodami obrazowania w ramach rutynowych badań lub wyniku występowania u pacjentów licznych niespecyficznym objawów.

Największą czułość w ocenie rokowania pacjenta ma zastosowanie modelu łączącego kilka różnych czynników prognostycznych. Modelem najczęściej używanym do oceny chorych z zaawansowanym RCC jest skala MSKCC (ang. *Memorial Solan-Ketting Cancer Center*) zwana skalą Motzera, w której uwzględniono następujące czynniki ryzyka:

- Stan sprawności wg. Karnofskiego <80%
- Poziom LDL>1,5xULN
- Niedokrwistość (poziom Hdb<LLN)
- Poziom skorygowanego Ca > 10 mg / dl
- Czas od pierwotnego rozpoznania < 12 miesięcy. [1].

Liczba występujących czynników ryzyka daje wynik przydzielający pacjenta do jednej z trzech kategorii:

- rokowanie korzystne (0 czynników),
- pośrednie (1–2 czynniki)
- i niekorzystne (≥3 czynniki).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie klinicznej [1].

1.3. Stan aktualny

Standardową metodą leczenia pacjentów z RCC jest leczenie chirurgiczne. Metody dostępne w ramach leczenia chirurgicznego obejmują nefrektomię radykalną, nefrektomię częściową (nerkooszczędzającą), embolizację tętnicy nerkowej, adrenalektomię oraz limfodektomię. [2, 3]

Pacjenci nie kwalifikujący się do radykalnej resekcji leczenia są metodami paliatywnymi. Alternatywę w tej grupie pacjentów mogą stanowić także techniki małoinwazyjne np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja laserowa lub z użyciem ultradźwięków. [3]

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie wyłącznie w przypadku usunięcia całego guza. U większości osób z uogólnionym nowotworem zabieg ma znaczenie jedynie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. Zgodnie z doniesieniami naukowymi nefrektomia u pacjentów leczonych systemowo z zaawansowanym RCC znamienne wydłuża przeżycie całkowite, wobec czego zaleca się aby u osób kwalifikujących się do operacji wykonać nefrektomię jako przygotowanie do leczenia systemowego. [3]

Pierwszą terapią będącą podstawą leczenia systemowego była immunoterapia interferonem, która stosowana jest w dalszym ciągu u korzystnie rokujących pacjentów (wg skali MSKCC), którzy poddani zostali nefrektomii, a przerzuty odległe zdiagnozowano u nich wyłącznie w płucach. [3]

Wybór optymalnej terapii powinien być uzależniony od oceny rokowania. W celu dokonania oceny u pacjentów z zaawansowanym nowotworem stosuje się klasyfikację MSKCC uwzględniającą pięć czynników rokowniczych (tj. upośledzony stan sprawności ogólnej, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu nowotworu <12 miesięcy), których suma daje wynik przydzielający pacjenta do jednej z trzech kategorii:

- rokowanie korzystne (0 czynników),
- pośrednie (1–2 czynniki)
- i niekorzystne (≥ 3 czynniki). [1]

W Polsce terapia ukierunkowana molekularnie finansowana jest u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki w ramach programu lekowego (PL): „Leczenie raka nerki” (IDC-10, C64). [4]

W ramach programu lekowego dostępne jest leczenie następującymi preparatami:

- Sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie + 2 tygodniowa przerwa (I linia terapii)
- Sorafenib w dawce dobowej 800 mg (2 razy dziennie po dwie tabletki) (II linia terapii)
- Pazopanib w dawce dobowej 800 mg (I i II linia terapii)
- Aksytynib w dawce początkowej 5 mg dwa razy na dobę (maksymalna dawka wynosi 10 mg dwa razy na dobę) (II linia terapii)
- Ewerolimus w dawce dobowej 10 mg (II i III linia terapii). [4]

Podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym zostały opisane poniżej.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie raka nerki (IDC-10, C64)”. [4]

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym (>50% utkania dla leczenia aksytynibem lub >60% utkania dla leczenia pozostałymi interwencjami) będącym w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po leczeniu chirurgicznym). [4]

W zależności od rodzaju terapii do programu kwalifikowani są pacjenci:

- W przypadku terapii sunitynibem: uprzednio nieleczeni farmakologicznie z powodu raka nerki,
- W przypadku terapii sorafenibem i pazopanibem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem IFN α lub z przeciwwskazaniami do jego dalszego stosowania,
- W przypadku terapii aktytynibem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu lub pazopanibu stosowanych jako leczenie I rzutu lub po niepowodzeniu leczenia cytokiną,
- W przypadku terapii ewerolimusem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu lub pazopanibu stosowanych jako leczenie I rzutu lub po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii. [4]

Kryteria włączenia do programu obejmują ponadto konieczność uprzedniej nefrektomii, obecność udokumentowanych przerzutów narządowych (przy braku przerzutów do OUN, ewentualnie dopuszczalna wcześniejsza obecność przerzutów pod warunkiem ich resekcji lub radioterapii i utrzymania stanu bezobjawowego), możliwość oceny obecnych zmian za pomocą diagnostyki obrazowej CT lub MRI. Dodatkowe kryteria kwalifikacji, które muszą spełniać wszyscy pacjenci to stan sprawności 80–100 wg Karnofsky'ego, wykluczenie ciąży i laktacji, wykluczenie innych niż rak nerki złośliwych nowotworów (wyjątek stanowi przedinwazyjny rak szyjki macicy oraz rak podstawnokomórkowy skóry) i niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci muszą również spełniać kryteria odnośnie badań laboratoryjnych krwi świadczących o adekwatnej wydolności narządowej tj. morfologia, czynność wątroby, czynność tarczycy. Ponadto, do programu kwalifikowani są obecnie pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC. [4]

Do leczenia ewerolimusem pacjenci muszą spełnić dodatkowe kryteria obejmujące: brak czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych, prawidłowe stężenie glukozy we krwi i niestosowanie leków z grupy inhibitorów CYP3A4. [4]

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Z programu wykluczani są pacjenci, u których w czasie stosowania jednego z leków dojdzie do wystąpienia:

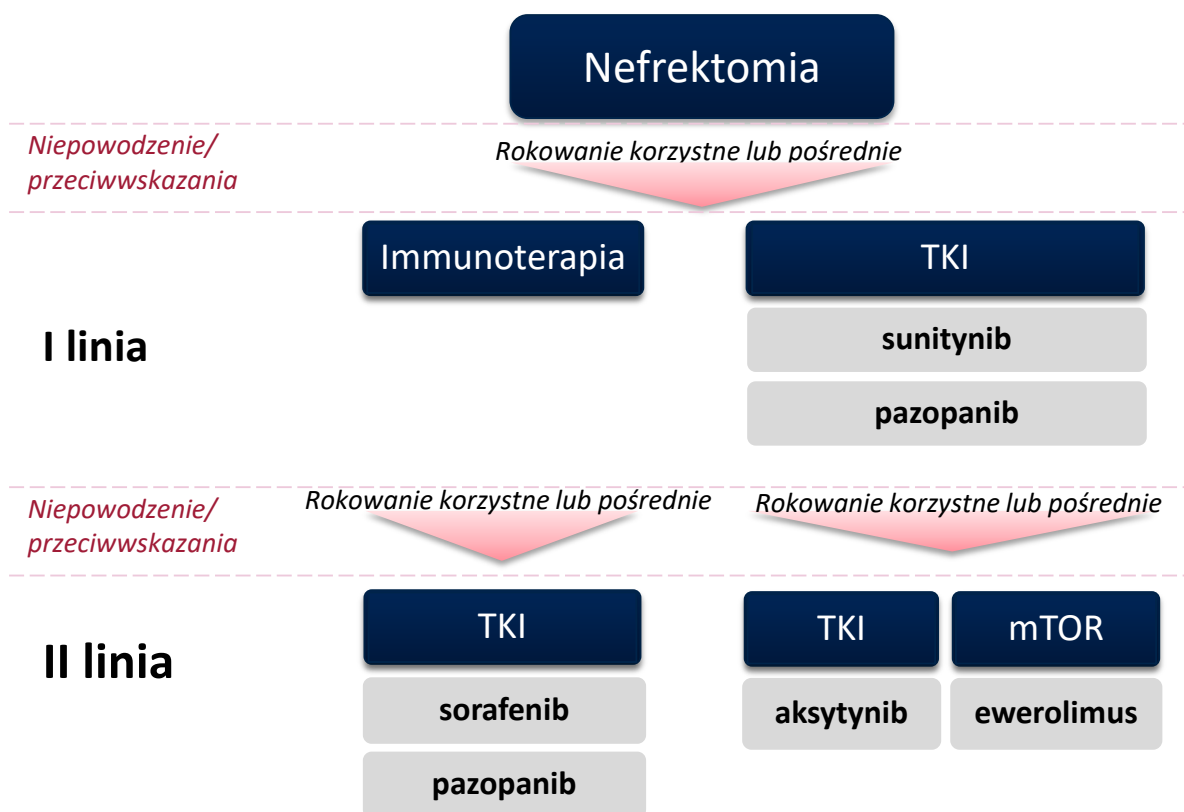
- udokumentowanej progresji choroby ,
- objawów nadwrażliwości na substancję aktywną lub pomocniczą,
- nawracającej lub nieakceptowanej toksyczności >3 stopnia wg WHO,
- utrzymującego się stanu sprawności ≤ 70 wg Karnofskiego,
- objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub niestabilnych, wymagających leczenia zaburzeń rytmu serca.
- znacznego pogorszenia jakości życia w trakcie stosowania leku. [4]

Czas trwania terapii

Leczenie w ramach programu lekowego trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu na podstawie opisanych powyżej kryteriów wyłączenia z programu. [4]

Poniżej przedstawiono schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki” (IDC-10, C64) (Rysunek 1). [1]

Rysunek 1.
Schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki” (IDC-10, C64) [1]



Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego

Uchwały Rady NFZ [5] w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia raportują liczbę wykonanych świadczeń i liczbę pacjentów leczonych w ramach programów lekowych od początku roku do końca II i IV kwartału danego roku. W tabeli poniżej (Tabela 1) przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w programie raka nerki. Raportowane liczebności są podane łącznie dla wszystkich stosowanych leków w ramach programu, tj. sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu. Należy zauważyć, iż dane z Uchwał Rady NFZ nie raportują rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w ramach programu. Liczby pacjentów są

przedstawione z podziałem na komórki organizacyjne (m.in. poradnia onkologiczna, oddział onkologii klinicznej/chemioterapii, oddział onkologiczny, poradnia chemioterapii), a jeden pacjent może być leczony w programie lekowym w kilku różnych komórkach organizacyjnych i w związku z tym – liczony kilka razy. Zatem podane poniżej wartości są prawdopodobnie przeszacowane.

Tabela 1.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego raka nerki na podstawie Uchwał NFZ

	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego raka nerki	1452	1933	2218	2333

W rozdziałach poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności trzech poniższych populacji zgodne ze stanem aktualnym:

- populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana
- populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana
- populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Wyznaczono również aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Ze względu iż najbardziej aktualne dane sprzedażowe NFZ na 2016 rok obejmują jedynie pierwszy miesiąc [6], stan aktualny utożsamiono z rokiem 2015.

1.3.1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Niwolumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych,
- leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

[7]

Liczebność populacji pacjentów w wyżej wymienionych wskazaniach w 2015 roku, u których może być zastosowany niwolumab wraz ze sposobem oszacowania przedstawiono poniżej (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Liczebność pacjentów z czerniakiem wyznaczono na podstawie liczby nowych zachorowań w 2015 roku, określonej na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [8]. Dane na temat stadium zaawansowania czerniaka zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [9]. Podobnie jak w Analizie weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 148/2015 [10], przyjęto, że u 10% pacjentów, którzy zachorowali w

roku poprzednim wystąpi progresja do stanu zaawansowanego z niższych stanów. Ostatecznie liczbę pacjentów z czerniakiem, u których może być zastosowany niwolumab określono na 856 (Tabela 2).

Tabela 2.
Liczebność pacjentów z czerniakiem, u których może być zastosowany niwolumab

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba zachorowań na czerniaka w 2015 roku	3 086	Krajowy Rejestr Nowotworów [8]
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	80%	
w tym w stopniu III (nieoperacyjny)	15%	Ługowska 2012 [9]
w tym w stopniu IV	5%	
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	10% (spośród liczby nowych zachorowań w 2014 roku)	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 148/2015 [10]
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub u których wystąpiła progresja ze stanów I-III	856	

W Analizie Weryfikacyjnej dla nintedanibu (Vargatef) [11] określono, że roczna liczebność populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka w stadium IIIb/IV leczonych w II linii chemioterapią wynosi 1000 osób,

Zgodnie z Raportem ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla bewacyzumabu (Avastin) [12] gruczolakoraka stwierdza się u 35% chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Przy założeniu, że określona powyżej liczba 1000 osób z gruczolakorakiem stanowi 35% pacjentów ze wskazaniem do niwolumabu w niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez wyszczególnienia typu histologicznego, obliczono że liczebność pacjentów z rakiem płuc, u których może być zastosowany niwolumab wynosi 2 857 (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność pacjentów z rakiem płuc, u których może być zastosowany niwolumab

	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka w stadium IIIb/IV leczonych w II linii chemioterapią	1000	Analiza Weryfikacyjna dla nintedanibu (Vargatef) [11]
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wśród chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	35%	Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla bewacyzumabu (Avastin) [12]
Liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	2 857	–

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów w Rekomendacji nr 32/2011 Prezesa AOTMiT [13], liczbę chorych w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu określono na 2-3 tysiące pacjentów, co potwierdza powyższe oszacowania.

Liczebność pacjentów z rakiem nerki, u których może być zastosowany niwolumab wyznaczono w rozdz. 1.3.3 na podstawie danych sprzedażowych ewerolimusu i aksytynibu oraz odsetka pacjentów z niekorzystnym rokowanie według skali MSKCC (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność pacjentów z rakiem nerki, u których może być zastosowany niwolumab

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z rakiem nerki, u których może być zastosowany niwolumab w 2015 roku	541	por. Tabela 6

Na podstawie powyższych oszacowań wyznaczono, iż liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 4 254 pacjentów (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	541
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	856
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	2 857
Liczba pacjentów	4 254

1.3.2. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, zatem liczba pacjentów aktualnie leczonych niwolumabem wynosi 0. [4]

1.3.3. Liczebność populacji docelowej

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym stadium RCC z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogenne, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2017–2019 (por. rozdz. 2.5). W celu wyznaczenia liczby pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC, wykorzystano odpowiednio skorygowane dane sprzedażowe NFZ dla ewerolimusu i aksytynibu, stosowanych w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia raka nerki. Na podstawie przyjętego dawkowania (por. rozdz. 2.8) oraz długości terapii (por. rozdz. 2.9) wyznaczono liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie ewerolimusem lub aksytynibem w roku 2015 (najbardziej aktualne pełnoroczne dane sprzedażowe). Następnie na podstawie publikacji Szmit 2012 i Tupikowski 2015 przyjęto, iż pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem stanowią 83,1% populacji docelowej.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba pacjentów populacji docelowej z korzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie w 2015 roku wynosi 450 osób, natomiast liczba pacjentów z rokowaniem niekorzystnym – 91. Ostatecznie aktualna liczebność populacji docelowej wynosi 541 (Tabela 6).

Tabela 6.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ewerolimusem	313
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie aksytynibem	137
Populacja docelowa z korzystnym lub pośrednim rokowaniem (pacjenci rozpoczynający leczenie)	450
Populacja docelowa z niekorzystnym rokowaniem (pacjenci rozpoczynający leczenie)	91
Populacja docelowa (razem)	541

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie ewerolimusem i aksytynibem pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) zostały wyznaczone na podstawie komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 [14]. Aksytynib jest obecnie refundowany tylko w programie leczenia raka nerki, ewerolimus natomiast dodatkowo w programie lekowym leczenia raka trzustki „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” (ICD-10 C25.4). [4]

Na podstawie liczby zachorowań na raka nerki i raka trzustki raportowanej przez Krajowy Rejestr Nowotworów (por. rozdz. 2.5), przyjęto, że 97% pacjentów leczonych ewerolimusem to pacjenci z rakiem nerki i o tą wartość skorygowano całkowitą kwotę refundacji na tą substancję czynną raportowaną przez NFZ.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą ewerolimusu i aksytynibu w populacji docelowej analizy wynoszą około 41,2 mln zł (Tabela 7).

Tabela 7.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

	Wartość refundacji
Aksytynib	11,4 mln zł
Ewerolimus	29,8 mln zł
Razem	41,2 mln zł

Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem

Całkowita liczba pacjentów z rokowaniem niekorzystnym leczonych paliatywnie w 2015 roku uwzględnia pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku (łącznie 91 – por. Tabela 6) oraz pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w roku poprzednim. Na podstawie publikacji Stec 2014 [15] przyjęto, iż pacjenci są leczeni paliatywnie przez 4 miesiące (por. rozdz. 2.9.2). Zgodnie z tym założeniem wyznaczono liczbę pacjentów kontynuujących w 2015 roku terapię rozpoczętą w roku 2014 na 21 osób. Całkowita liczba pacjentów z rakiem nerki z rokowaniem niekorzystnym leczonych paliatywnie wynosi zatem aktualnie 112 osób.

Na podstawie powyższego oszacowania (w analizie uwzględniono dane miesięczne) oraz kosztu leczenia paliatywnego (por. rozdz. 2.11.5) wyznaczono iż aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie paliatywne pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wynosi 1,2 mln zł.

Tabela 8.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem

	Wydatki płatnika publicznego
Leczenie paliatywne	1,2 mln zł

Podsumowanie

Łączne aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej oszacowano na 42,3 mln zł (Tabela 9).

Tabela 9.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej

	Wydatki płatnika publicznego
Pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem (aksytynib i ewerolimus)	41,2 mln zł
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem (leczenie paliatywne)	1,2 mln zł
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej	42,3 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Niwolumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC17. [7]

Mechanizm działania: Ludzkie przeciwciało monoklonalne (HuMAb) klasy IgG4 ukierunkowane przeciw receptorowi zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed cell death-1*), blokujące jego oddziaływanie z ligandami (PD-L1 i PD-L2). Ligandy PD-1 i PD-2 występują w komórkach prezentujących antygen, mogą również ulegać ekspresji w komórkach znajdujących się w mikrośrodowisku guza. Połączenie liganda z receptorem prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Tym samym niwolumab poprzez związanie się z receptorem PD-1 uniemożliwia zahamowanie przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej. W badaniach in vivo zablokowanie aktywności receptora PD-1 prowadziło do zmniejszenia wzrostu guza. [7]

Wskazania do stosowania: Niwolumab został dopuszczony do obrotu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. [7]

Ponadto niwolumab posiada rejestrację w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych,
- leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. [7]

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. [7]

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. [7]

Status rejestracyjny: Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka i miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb przez Komisję Europejską dnia 19 czerwca 2015 r. W dniu 4. kwietnia 2016 r. Komisja Europejska zezwoliła na dopuszczenie do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. [1]

Status refundacyjny w Polsce: Obecnie preparat Opdivo® nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce, w ramach leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. [4] Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie klinicznej [1].

1.5. Projekt programu lekowego dla niwolumabu

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [16], kwalifikowani do niego są pacjenci z rakiem nerki, którzy spełniają poniższe kryteria:

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym ;
- nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe) nie kwalifikujący się do leczenia miejscowego.
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii
- zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- stan sprawności 80%-100% wg skali Karnofsky'ego;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego
- niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem. Steroidy wziewne są dozwolone.
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym
- negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS

- nieobecność ostrych lub przewlekłych stanów zapalnych wątroby
- nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak, np: przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie
- nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy
 - wartość klirensu kreatyniny ≥ 30 ml/min
 - wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^3$ /mm³,
 - liczba leukocytów ≥ 2000 /mm³,
 - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1500 /mm³,
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9,5$ g/dl;
- nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie
- nieobecność stanów które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. [16]

Czas trwania terapii

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. [16]

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Z programu wykluczani są pacjenci, u których w czasie stosowania leku dojdzie do wystąpienia:

- udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1;
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na niwolumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciąża i karmienie piersią;
- wystąpienie toksyczności na tle immunologicznym zależnej od leczenia, między innymi: (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4):
 - zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.

- biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.
- zapalenie wątroby: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. (wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy)
- zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek - wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4.: więcej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy
- endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: niedoczynność tarczycy stopnia 4, nadczynność tarczycy stopnia 4, niedoczynność przysadki stopnia 4, niewydolność kory nadnerczy stopnia 3 lub 4, cukrzyca stopnia 4
- wysypka stopnia 4.
- działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.
- utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności poniżej 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku. [16]

1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [17] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu, w sytuacji gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

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

Każda z substancji czynnej stosowanej w ramach programu lekowego leczenia rak nerki posiada odrębną grupę limitową determinowaną przez nazwę tej substancji (Tabela 10). [4] Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego.

Tabela 10.
Grupy limitowe substancji

Substancja czynna	Grupa limitowa
Sorafenib	1078.0, Sorafen b
Sunitynib	1079.0, Sunitynib
Pazopanib	1110.0, Pazopanib
Aksytynib	1122.0, Aksytyn b
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus

Obecnie niwolumab nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. [4] Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do niwolumabu. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do niwolumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie niwolumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do obecnie refundowanego ewerolimusu, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej.

W analizie podstawowej założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się oba opakowania preparatu Opdivo®.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla niwolumabu.
2. Przeprowadzono dopasowanie krzywych do danych sprzedażowych NFZ ewerolimusu i aksytynibu od roku 2012 do stycznia 2016 oraz dokonano prognozy sprzedaży na lata 2016–2019.
3. Na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla aksytynibu i ewerolimusu, przyjętego dawkowania, średniej długości terapii oraz odnalezionych danych epidemiologicznych na temat rozkładu pacjentów według skali MSKCC, wyznaczono liczebność populacji docelowej w latach 2017–2019.
4. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie niwolumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
5. Określono koszty jednostkowe związane z terapią niwolumabem oraz pozostałymi lekami uwzględnionymi w analizie, koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania niwolumabu ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2017–2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [18], analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że niwolumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [19] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, w latach 2018 i 2019 następuje stabilizacja zarówno liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i całkowitej liczby pacjentów leczonych niwolumabem, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wymaga określenia liczby pacjentów z rakiem nerki w Polsce oraz szeregu parametrów zawężających populację, takich jak odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym, odsetek pacjentów ze stanem sprawności 80%-100%

wg skali Karnofsky'ego, odsetek pacjentów bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie badań laboratoryjnych krwi.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów chorych na raka nerki w Polsce przeprowadzone zostało systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [20] oraz baza Główniej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [21]. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1).

Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Wyniki przeszukania danych epidemiologicznych przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1). Ilość polskich badań epidemiologicznych jest bardzo ograniczona, w konsekwencji oszacowania populacji docelowej oparte na dostępnych danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowanie populacji jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem.

Obecnie w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosuje się ewerolimus (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie) lub aksytynib (po sunitynibie lub pazopanibie). Kryteria kwalifikacji leczenia tymi lekami w programie lekowym są niemal tożsame z proponowanymi kryteriami kwalifikacji dla niwolumabu.

Aksytynib i ewerolimus są refundowane u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC. Proponowany program lekowy leczenia niwolumabem nie uwzględnia takiego kryterium, umożliwia zatem terapię również pacjentom z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC. Dane sprzedażowe NFZ aksytynibu i ewerolimusy posłużyły zatem do wyznaczenia liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z rokowaniem korzystnym i pośrednim. Dodatkowo na podstawie badań odnalezionych w przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym wyznaczono jaki odsetek spośród pacjentów z rakiem nerki stanowią pacjenci z rokowaniem niekorzystnym.

2.5.1. Liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

Liczbę pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych ewerolimusy i aksytynibu. W tym celu wykorzystano dane sprzedażowe NFZ [22] dla tych substancji czynnych w okresie 2012–styczeń 2016, na podstawie których dokonano prognozy sprzedaży na lata 2017–2019. Dane sprzedażowe NFZ były dostępne od lipca 2012 roku do stycznia 2016 roku w przypadku ewerolimusy oraz od maja 2014 do stycznia 2016 roku w przypadku aksytynibu.

Ze względu na sposób raportowania przez NFZ liczby sprzedanych opakowań aktytynibu 5 mg w pierwszych miesiącach refundacji (maj–grudzień 2014), określenie rzeczywistego trendu sprzedaży tej substancji czynnej na ich podstawie w tym okresie obarczone jest dużą niepewnością. Według danych NFZ skumulowana miesięczna sprzedaż liczby opakowań aktytynibu wzrastała do października, następnie raportowana w listopadzie i grudniu skumulowana sprzedaż była niższa od tej raportowanej w październiku, co może być związane z korektą danych sprzedażowych dokonaną w tym okresie. W konsekwencji wyznaczona na tej podstawie liczba sprzedanych miligramów w listopadzie osiągnęła wartość ujemną. W grudniu aktytynib ponownie wykazał dodatnią sprzedaż.

W celu korekty danych sprzedażowych aktytynibu 5 mg w okresie maj–grudzień 2014 skorzystano z raportowanej przez NFZ wartości refundacji aktytynibu. Na podstawie wartości refundacji w styczniu 2015 oraz liczby zrefundowanych opakowań w tym miesiącu wyznaczono średnią cenę opakowania aktytynibu 5 mg i przyjęto, że w miesiącach maj–grudzień 2014 cena ta była taka sama. Na podstawie wyznaczonej ceny opakowania zawierającego aktytynib w dawce 5 mg oraz wartości refundacji w poszczególnych miesiącach maj–grudzień 2014 wyznaczono liczbę sprzedanych opakowań w tym okresie. Wyznaczona liczba opakowań dla miesiąca maj pokrywa się z tymi raportowanymi bezpośrednio przez NFZ.

Na podstawie skorygowanej liczby sprzedanych opakowań aktytynibu 5 mg w okresie czerwiec–grudzień 2014 oraz raportowanej przez NFZ sprzedaży w pozostałych miesiącach (maj 2014, styczeń 2015–styczeń 2016) oraz liczby sprzedanych opakowań aktytynibu 1 mg wyznaczono całkowitą liczbę sprzedanych miligramów aktytynibu w okresie maj 2014–styczeń 2016, a następnie dopasowano do nich krzywą logarytmiczną i dokonano ekstrapolacji na lata 2016–2019.

W celu weryfikacji raportowanych danych sprzedażowych ewerolimusu dokonano porównania cen poszczególnych opakowań tej substancji (dawka 5 mg i 10 mg) wynikających z podanej przez NFZ wartości refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań. Cena ta dla opakowania 10 mg w miesiącach sierpień–wrzesień 2015 odbiega znacząco od ceny w sąsiadujących miesiącach. Dlatego liczbę sprzedanych opakowań w sierpniu 2015 wyznaczono na podstawie raportowanej wartości refundacji w tym miesiącu oraz ceny dla lipca 2015, a liczbę sprzedanych opakowań dla września 2015 – na podstawie ceny dla października 2015. Dla pozostałych miesięcy refundacji opakowania ewerolimusu 10 mg oraz w przypadku opakowania 5 mg – dla całego okresu lipiec 2012–styczeń 2016, dane sprzedażowe przyjęto zgodnie z raportowanymi przez NFZ. Na tej podstawie wyznaczono liczbę sprzedanych miligramów ewerolimusu w okresie lipiec 2012–styczeń 2016.

Obecnie aktytynib jest stosowany w Polsce jedynie w programie leczenia raka nerki. Ewerolimus od listopada 2013 jest refundowany dodatkowo w programie lekowym leczenia neuroendokrynnego raka trzustki. Dostępne dane sprzedażowe dla tej substancji czynnej są podane łącznie dla obu programów. Dzienna dawka ewerolimusu w obu programach lekowych jest taka sama i wynosi 10 mg. Przyjęto, że odsetek pacjentów z rakiem nerki wśród wszystkich pacjentów stosujących ewerolimus będzie taki jak odsetek nowych zachorowań na ten nowotwór w porównaniu do zachorowań na neuroendokrynnego raka trzustki. W celu wyznaczenia tego odsetka wykorzystano dane Krajowego

Rejestru Nowotworów [8] dotyczące liczby zachorowań na raka nerki oraz raka trzustki w 2013 roku (rok rozpoczęcia refundacji ewerolimusu w neuroendokrynnym raku trzustki).

Nowotwory trzustki wywodzą się w około 95% z komórek tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyściełających przewody trzustkowe; nowotwory pozostałe, wywodzące się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki, nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki. [23] Na tej podstawie przyjęto, że rak neuroendokrynni stanowi 5% nowotworów złośliwych trzustki. Ostatecznie przyjęto, że 97% pacjentów spośród leczonych ewerolimusem to pacjenci z rakiem nerki (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetek liczby zachorowań na raka nerki wśród zachorowań na raka nerki i neuroendokrynnego raka trzustki

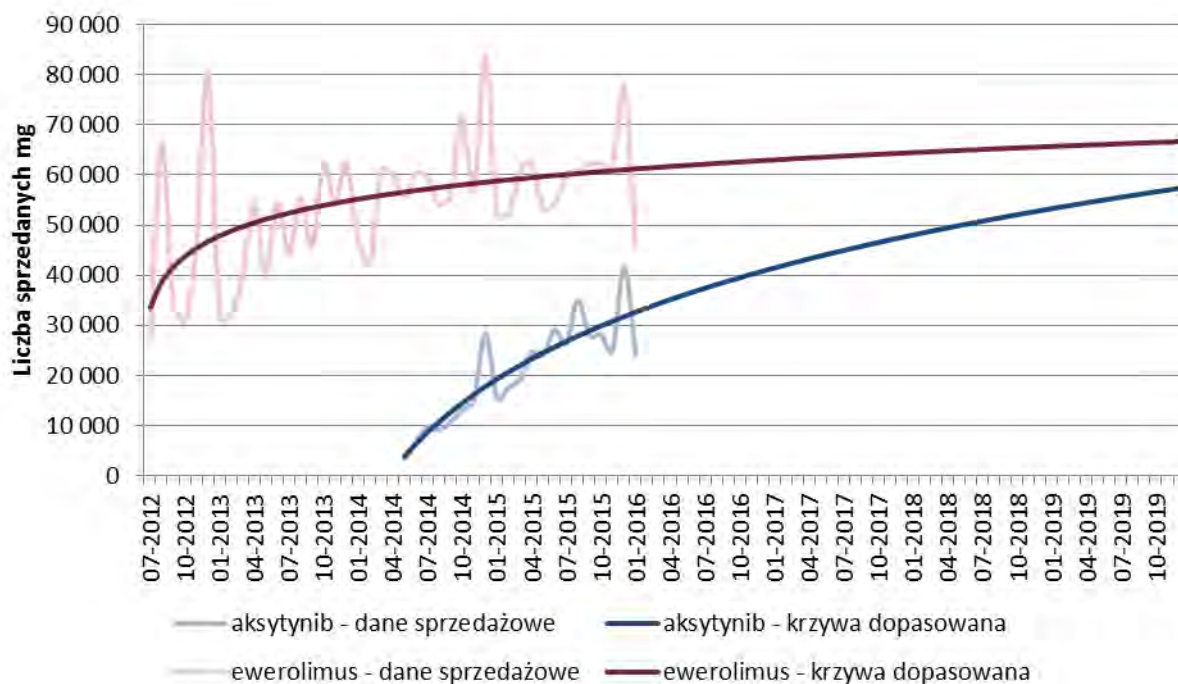
Rok	Liczba nowych zachorowań			Odsetek zachorowań na raka nerki
	neuroendokrynni rak trzustki	rak nerki	razem	
2013	177 ^a	5078	5255	97%

a) liczba nowych zachorowań na raka trzustki – 3541, z czego 5% stanowią nowotwory neuroendokrynni

Zgodnie z powyższym, przyjęto, iż 97% raportowanych danych sprzedażowych dotyczy raka nerki oraz dokonano korekty danych sprzedażowych ewerolimusu dla okresu listopad 2013–styczeń 2016. Do skorygowanych danych w okresie lipiec 2012–styczeń 2016 dopasowano krzywą logarymiczną, którą ekstrapolowano na okres luty 2016–grudzień 2019.

Raportowane dane sprzedażowe ewerolimusu i aksytynibu w raku nerki oraz dopasowane do nich krzywe wraz z ekstrapolacją przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1.
Raportowane dane sprzedażowe ewerolimusu i aksytynibu oraz dopasowane do nich krzywe wraz z ekstrapolacją



Otrzymane krzywe opisujące sprzedaż aksytynibu i ewerolimusu wykorzystano do wyznaczenia liczby miesięcznych terapii każdym z tych leków dla każdego miesiąca w okresie lipiec 2012–grudzień 2019.

Dawkowanie aksytynibu i ewerolimusu przyjęto zgodnie z danymi w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Dawkowanie ewerolimusu oraz aksytynibu zgodnie z programem lekowym

	Dawkowanie	Źródło
ewerolimus	10 mg – raz na dobę	Program lekowy leczenia raka nerki
aksytynib	5,7 mg – dwa razy na dobę	Program lekowy leczenia raka nerki, badanie AXIS, por. rozdz. 2.8

Przyjęte w analizie dane dotyczące długości terapii poszczególnymi opcjami leczenia przedstawiono w rozdziale 2.9.

Średnią długość terapii ewerolimusem wyznaczono na podstawie krzywej określającej przeżycie wolne od progresji (PFS, *Progression-free survival*) z analizy ekonomicznej [24] na podstawie badania randomizowanego CheckMate 025 [25] (Tabela 13).

Analogiczne dane dla aksytynibu otrzymano na podstawie badania AXIS [26], którego wyniki zostały przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego dla aksytynibu [27]. Badanie AXIS to badanie randomizowane oceniające skuteczność aksytynibu w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z

jasnokomórkowym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. Przyjęte w analizie średnie długości terapii ewerolimusem oraz aksytynibem przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Średnia długość terapii ewerolimusem oraz aksytynibem

	ewerolimus	aksytynib
Średni czas terapii określony na podstawie krzywych PFS	7,6 msc	7,4 msc

Przyjęte w analizie wartości zostały potwierdzone przez ekspertów w przeprowadzonym na potrzeby niniejszej analizy badaniu ankietowym [28–30]. Dodatkowo eksperci podali alternatywne wartości przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Średni czas terapii ewerolimusem oraz aksytynibem zgodny z opinią ekspertów

	Średni czas terapii		Uwagi
	ewerolimus	aksytynib	

Średni czas leczenia niwolumabem wyznaczono – analogicznie jak w przypadku ewerolimusu – na podstawie krzywej określającej przeżycie wolne od progresji (PFS, *Progression-free survival*) z analizy ekonomicznej [24] (Tabela 15).









Tabela 15.
Średni czas trwania leczenia niwolumabem przyjęty w analizie

	niwolumab
Średni czas terapii określony na podstawie krzywych PFS	11,7 msc

Leczenie niwolumabem związane jest z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby i w związku z tym dłuższym stosowaniem terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne jakie odnoszą pacjenci przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji.

Długość terapii niwolumabem w wariancie D1 analizy wrażliwości wyznaczono proporcjonalnie do długości terapii aksytynibem i ewerolimusem (Tabela 16). Długość terapii niwolumabem w wariancie D2 wyznaczono zgodnie z medianą PFS dla niwolumabu w badaniu randomizowanym CheckMate 025 [25], oceniającym skuteczność niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem.

Tabela 16.
Średni czas trwania leczenia niwolumabem, ewerolimusem i aksytynibem przyjęty w analizie

	niwolumab	ewerolimus	aksytynib	Źródło
Analiza podstawowa	11,7 msc	7,6 msc	7,4 msc	Analiza ekonomiczna (na podstawie krzywych PFS), badanie AXIS [26]
Analiza wrażliwości – wariant D1				
Analiza wrażliwości – wariant D2				

a) wyznaczono proporcjonalnie do długości terapii ewerolimusem i aksytynibem
b) wyznaczono proporcjonalnie do długości terapii niwolumabem i ewerolimusem

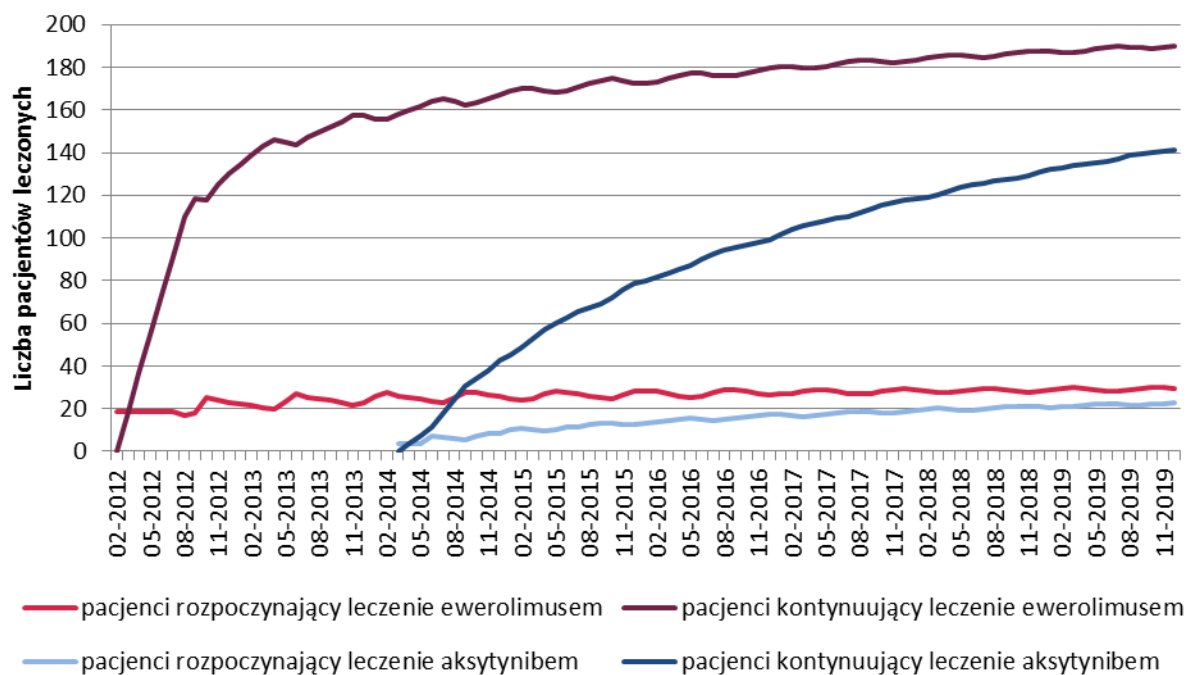
Ewerolimus w ramach programu lekowego leczenia raka nerki jest dostępny od maja 2012, wcześniej od lutego 2012 był dostępny w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. [31, 32] Stosunkowo wysoka liczba pacjentów leczonych ewerolimusem wynikająca z danych sprzedażowych w lipcu 2012 sugeruje, iż uwzględnia ona również pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie we wcześniejszych miesiącach w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w miesiącach luty–kwiecień oraz w miesiącach maj–czerwiec, kiedy zaczął obowiązywać program lekowy. Liczbę pacjentów wynikającą z danych sprzedażowych w lipcu 2012 rozłożono zatem proporcjonalnie pomiędzy miesiące luty–lipiec 2012 i przyjęto, iż każda z uzyskanych w ten sposób wartości stanowi liczbę nowych pacjentów, tj. pacjentów rozpoczynających terapię w danym miesiącu. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach po okresie luty–lipiec 2012 określono jako różnicę pomiędzy całkowitą liczbą pacjentów leczonych w danym miesiącu wynikającą z danych sprzedażowych a liczbą pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich miesiącach, z uwzględnieniem przyjętego czasu trwania terapii.

Aksytynib jest refundowany w ramach programu lekowego od marca 2014 roku. Ze względu, iż dane sprzedażowe są dostępne od maja 2014, analogicznie jak w przypadku ewerolimusu liczbę pacjentów wynikającą z danych sprzedażowych w maju 2014 rozłożono proporcjonalnie pomiędzy miesiące marzec–maj 2014. Kalkulacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach wyznaczono w ten sam sposób jak w przypadku danych dla ewerolimusu.

Wykres poniżej przedstawia liczbę pacjentów leczonych ewerolimusem i aksyty nibem z rozróżnieniem pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach (Wykres 2).

Wykres 2.

Liczba pacjentów leczonych ewerolimusem i aksyty nibem z rozróżnieniem nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach



Liczebność noworozpoznanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem (liczebność populacji docelowej) w latach 2017–2019 określono jako sumę pacjentów rozpoczynających terapię ewerolimusem lub aksyty nibem w odpowiednich miesiącach (Wykres 3, Tabela 17). Przyjęte rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.6.

Wykres 3.

Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z rokowaniem korzystnym lub pośrednim w poszczególnych miesiącach horyzontu analizy

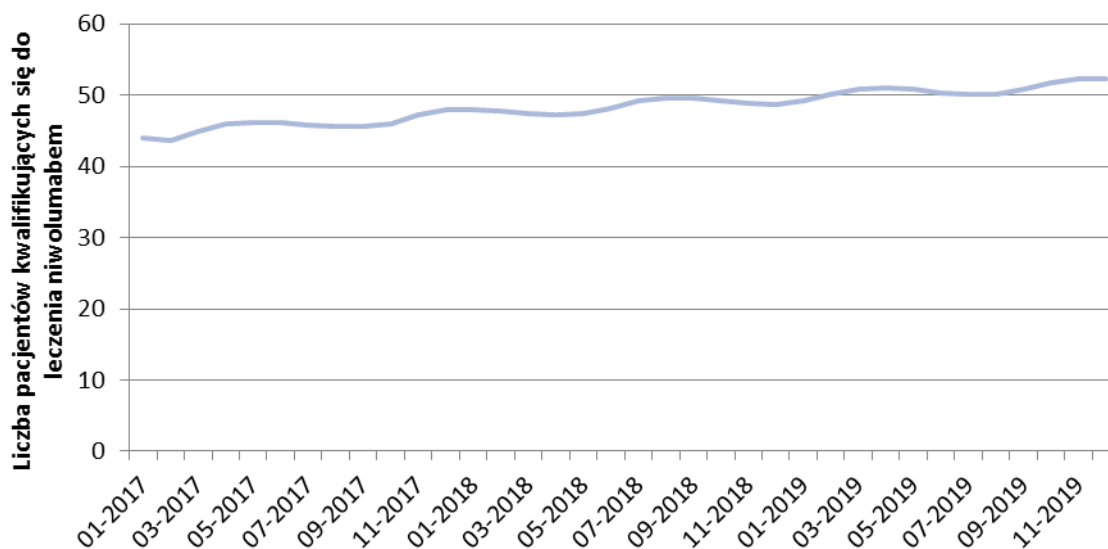


Tabela 17.

Roczna liczba noworozpoznanych pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim kwalifikujących się do leczenia niwolumabem

	2017	2018	2019
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	549	581	610

2.5.2. Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z niekorzystnym rokowaniem poszukiwano danych dotyczących rozkładu pacjentów według skali rokowania MSKCC w ramach przeprowadzonego przeszkowania epidemiologicznego (rozdz. A.1). Odnaleziono 2 badania podające rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród polskich pacjentów – Szmit 2012 [33] oraz Tupikowski 2015 [34] (Tabela 18). Publikacja Szmit 2012 [33] opisuje retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 148 pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po wcześniejszej nefrektomii leczonych sorafenibem. Tupikowski 2015 [34] to otwarte badanie prospektywne II fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego interferonem i cyklofosfamidem u dorosłych pacjentów z metastatycznym jasnokomórkowym rakiem nerki. Odsetek pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w obu badaniach był bardzo zbliżony (16,9% vs 16,7%). W analizie przyjęto średnią ważoną wynoszącą 16,9% (Tabela 18). Przyjęta wartość jest spójna z charakterystyką pacjentów w badaniu Checkmate 025, gdzie odsetek ten wyniósł 15,1%.

Tabela 18.
Rozkład pacjentów według skali MSKCC

	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z niekorzystnym rokowaniem
Szmit 2012 [33]	148	16,9%
Tupikowski 2015 [34]	30	16,7%
Średnia ważona		16,9%

Przyjmując, że wyznaczona w rozdziale 2.5.1 liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim stanowi 83,1% populacji docelowej, wyznaczono, że liczba nowopoznaczonych pacjentów z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujących się do leczenia niwolumabem wyniesie 111, 118 i 124 odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019.

2.5.3. Podsumowanie

Łączną liczbę noworozpoznanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem, z uwzględnieniem pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim oraz pacjentów z rokowaniem niekorzystnym przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem – populacja docelowa

		2017	2018	2019
Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	549	581	610
	z rokowaniem niekorzystnym	111	118	124
	Populacja docelowa	660	699	733

Liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem została również określona przez ekspertów w badaniu ankietowym [28–30] (Tabela 20).

Tabela 20.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodna z opinią ekspertów

	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem		
	2017	2018	2019



W analizie podstawowej przyjęto liczbę pacjentów populacji docelowej zgodną z oszacowaniami na podstawie miesięcznych danych sprzedażowych NFZ oraz rozkładu pacjentów według skali MSKCC, która jest nieco wyższa niż wartości podane przez ekspertów, co stanowi podejście konserwatywne.

Tabela 21.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem uwzględniona w analizie

	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem		
	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	660	699	733
Analiza wrażliwości	600	620	640

2.6. Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej

Po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, tylko część spośród określonych powyżej pacjentów kwalifikujących się do terapii niwolumabem będzie w rzeczywistości otrzymywać leczenie tym preparatem, a tym samym częściowo zastępować obecnie stosowane terapie.

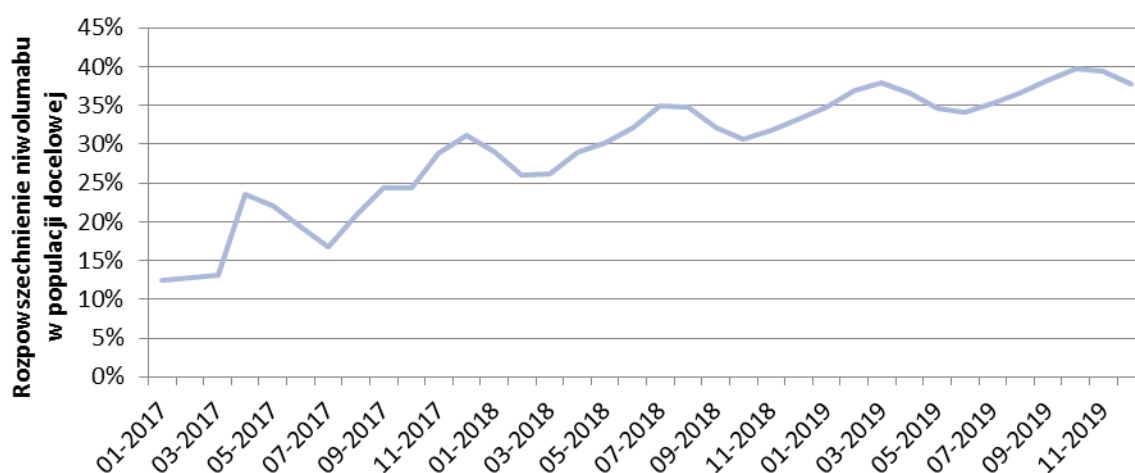
2.6.1. Populacja pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim w latach 2017–2019 będzie takie samo jak rozpowszechnienie aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji, tj. od marca 2014 do lutego 2017. Rozpowszechnienie to określono na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię ewerolimusem i aksytynibem w okresie wyznaczonych w rozdz. 2.5 (por. Wykres 2).

Przyjęte w analizie rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 4).

Wykres 4.

Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim przyjęte w analizie



Zgodnie z przyjętym miesięcznym rozpowszechnieniem liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem wyniesie 115 w roku 2017, 179 w roku 2018 oraz 225 w roku 2019 (Tabela 22). Przy uwzględnieniu średniej długości trwania leczenia niwolumabem wyznaczono, że całkowita liczba leczonych niwolumabem pacjentów z rakiem nerki, łącznie z rozpoczynającymi terapię w latach poprzedzających będzie wynosić 115, 287 i 386 odpowiednio w roku 2017, 2018 i 2019.

Tabela 22.

Liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem

	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem kwalifikujących się do terapii niwolumabem	549	581	610
Średnie rozpowszechnienie ^a	21%	31%	37%
Liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem	115	179	225
Całkowita liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem leczonych niwolumabem ^b	115	287	386

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

b) uwzględnia pacjentów, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, tj. pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku oraz kontynuujących rozpoczętą w latach poprzednich

2.6.2. Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

Ze względu na to, iż obecnie pacjenci z rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC nie mają dostępu do efektywnej terapii, w analizie przyjęto, iż u pacjentów tych stosuje się wyłącznie leczenie paliatywne.

Zgodnie z powyższym w scenariuszu istniejącym przyjęto iż 100% pacjentów stosuje leczenie paliatywne.

Brak jest danych pozwalających określić rozpowszechnienie niwolumabu wśród pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w scenariuszu nowym, dlatego w analizie przyjęto, iż będzie ono takie samo jak w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim.

Tabela 23.
Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem od stycznia 2017 do grudnia 2019

	2017	2018	2019
Rozpowszechnienie niwolumabu populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem^a	21%	31%	37%

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

W analizie przyjęto, że średnia długość leczenia niwolumabem w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem będzie taka jak przyjęta dla pacjentów z korzystnym lub pośrednim, tj. 11,7 miesiąca. Na podstawie tego założenia wyznaczono całkowitą liczbę pacjentów leczonych niwolumabem w kolejnych latach horyzontu czasowego uwzględniającą pacjentów, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (tj. wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz pacjentów kontynuujących leczenie z roku poprzedniego (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem

	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujących się do terapii niwolumabem	111	118	124
Rozpowszechnienie niwolumabu	21%	31%	37%
Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem	23	36	46
Całkowita liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem leczonych niwolumabem^a	23	58	78

a) uwzględnia pacjentów, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, tj. pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku oraz kontynuujących rozpoczętą w latach poprzednich

Ze względu na to, iż obecnie w Polsce nie ma terapii refundowanej u pacjentów z rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC prawdopodobnym jest iż odsetek pacjentów stosujących niwolumab w tej grupie będzie wyższy niż założony. Dlatego w analizie wrażliwości przyjęto 100% rozpowszechnienia niwolumabu w populacji pacjentów z rakiem nerki i niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie zatem równa liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii niwolumabem.

Tabela 25.
Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem

	Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących niwolumab ^a		
	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	21%	31%	37%
Analiza wrażliwości	100%	100%	100%

2.6.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 26) zestawiono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem z populacji docelowej.

Tabela 26.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem

		2017	2018	2019
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem	z rokowaniem korzystnym lub pośrednim	115	179	225
	z niekorzystnym rokowaniem	23	36	46
	Razem	138	216	270

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono opinie ekspertów [28–30] oraz wyznaczone przedziały ufności.

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu będzie takie samo w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem oraz w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. W konsekwencji rozpowszechnienie podane przez ekspertów dla populacji całkowitej odnosi się w szczególności do populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

Tabela 27.
Rozpowszechnienie niwolumabu według opinii Eksperta 1

	2017	2018	2019
Rozpowszechnienie niwolumabu	10%	25%	30%

Tabela 28.
Rozpowszechnienie niwolumabu wyznaczone w pośredni sposób na podstawie opinii Eksperta 1

	2017	2018	2019
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	600	620	640
Liczba pacjentów leczonych niwolumabem	60	125	200
Rozpowszechnienie niwolumabu	10%	20%	31%

Dodatkowo dla przeprowadzonej na podstawie danych sprzedażowych prognozy rozpowszechnienia w każdym miesiącu wyznaczono przedział ufności. Średnie wartości tych przedziałów w ujęciu rocznym przedstawiono poniżej (Tabela 29). Rozpowszechnienie wyznaczone na podstawie opinii eksperta zawiera się w wyznaczonym przedziale ufności.

Tabela 29.
Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozpowszechnienia

	2017	2018	2019
Dolna granica przedziału ufności	7%	16%	22%
Górna granica przedziału ufności	35%	45%	51%

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

W analizie wrażliwości przyjęto jako wariant minimalny i maksymalny przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (Tabela 30).

Tabela 30.
Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej – analiza wrażliwości

Wariant	Odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących niwolumab ^a		
	2017	2018	2019
Wariant średni	21%	31%	37%
Wariant minimalny	7%	16%	22%
Wariant maksymalny	35%	45%	51%

a) średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

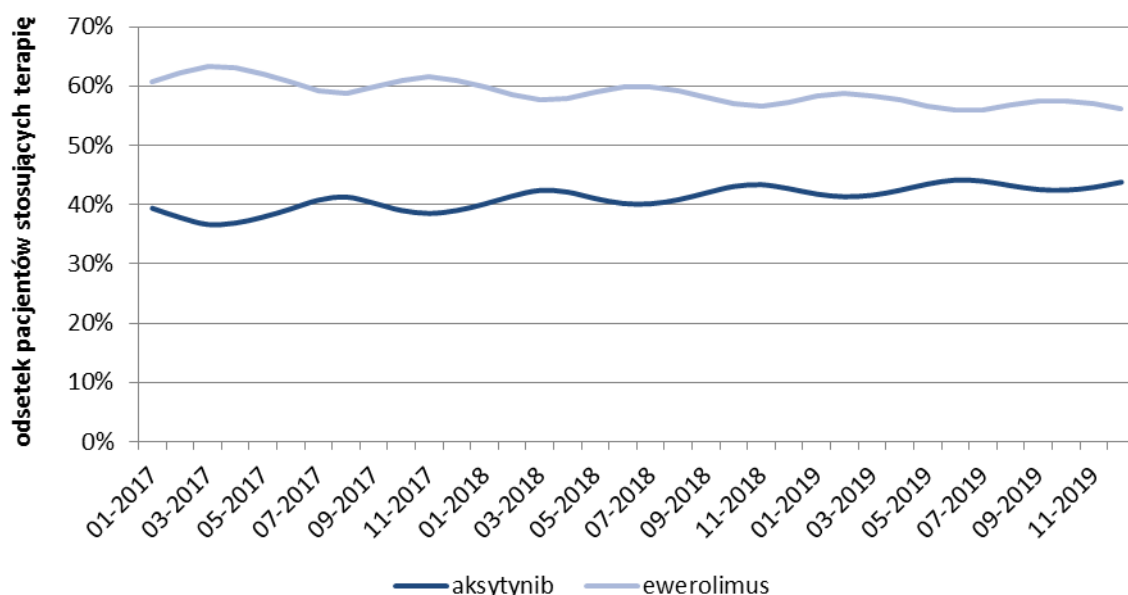
2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

2.7.1. Populacja pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

Udział ewerolimusu i aksytynibu w populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem określono na podstawie wyznaczonej w rozdziale 2.5 liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ewerolimusem i aksytynibem w latach 2017–2019 (por. Wykres 2) W przypadku scenariusza istniejącego, odsetek pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie ewerolimusem wynosi średnio 59%, a aksytynibem – 41% (Wykres 5).

Wykres 5.

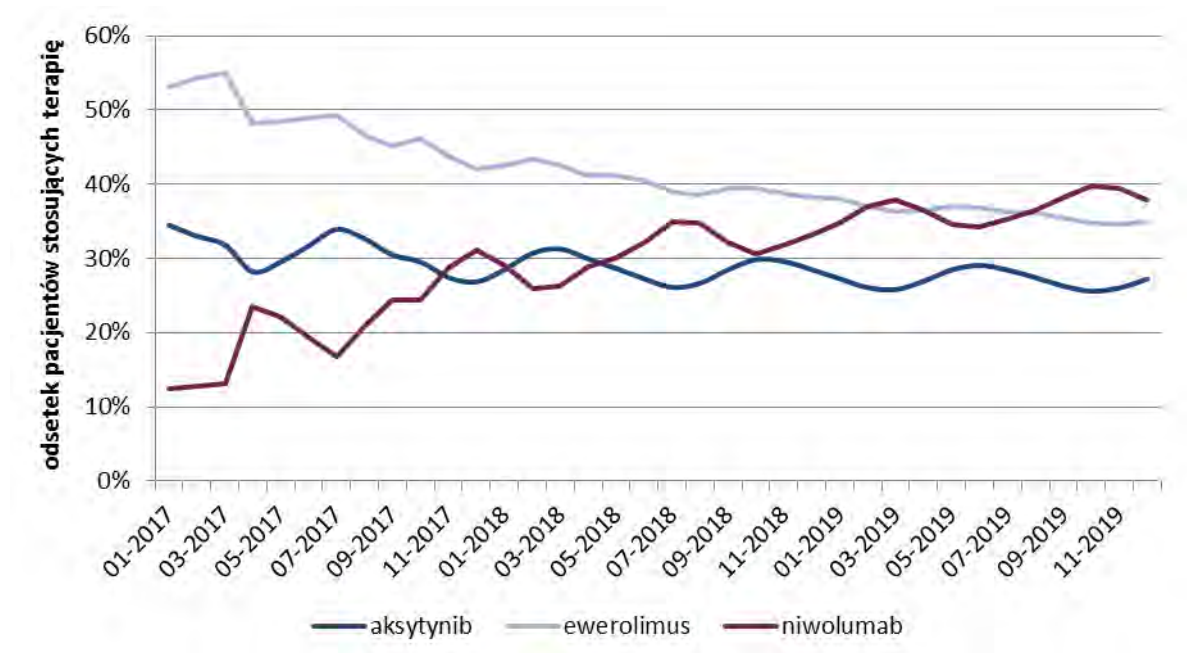
Odsetek pacjentów z populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem stosujących ewerolimus i aksytynib – scenariusz istniejący



W scenariuszu nowym przyjęto, iż udział ewerolimusu i udział aksytynibu będą zmniejszone proporcjonalnie o przyjęte rozpowszechnienie niwolumabu (Wykres 6).

Wykres 6.

Odsetek pacjentów z populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem stosujących ewerolimus i aksytynib – scenariusz nowy



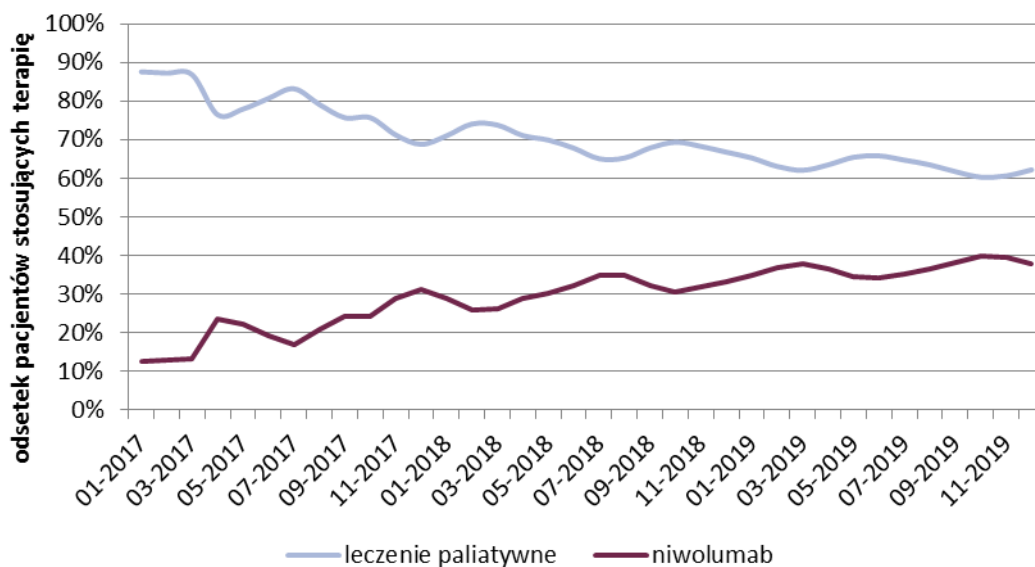
2.7.2. Populacja pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

Ze względu na to, iż obecnie pacjenci z rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC nie mają dostępu do efektywnej terapii, w analizie przyjęto, iż u pacjentów tych stosuje się wyłącznie leczenie paliatywne.

Zgodnie z powyższym w scenariuszu istniejącym przyjęto iż 100% pacjentów stosuje leczenie paliatywne.

W scenariuszu nowym rozpowszechnienie niwolumabu przyjęto takie jak w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim, tj. zgodne z rozpowszechnieniem aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji. Pozostali pacjenci będą stosować leczenie paliatywne (Wykres 7)

Wykres 7.
Odsetek pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie paliatywne – scenariusz nowy



W analizie wrażliwości 100% pacjentów będzie stosować niwolumab, 0% pacjentów będzie stosować zatem leczenie paliatywne.

2.8. Dawkowanie

Dawkowanie ewerolimusu oraz aksytynibu przyjęto zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki. [4] Dawkowanie niwolumabem określono na podstawie projektu programu lekowego leczenia raka nerki z uwzględnieniem niwolumabu [16].

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. [7]

Zgodnie z programem lekowym przyjęto, iż dawka dobową ewerolimusu wynosi 10 mg. [4]

Zgodnie z programem lekowym zalecana początkowa dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących początkową dawkę aksytynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > stopnia 2 można zwiększyć dawkę leku do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę. [4] W badaniu randomizowanym AXIS [26] oceniającym efektywność aksytynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, u 37% pacjentów dokonano zwiększenia początkowej dawki aksytynibu powyżej 5 mg dwa razy na dobę. Badanie to nie podaje jednak u ilu pacjentów dawkę zwiększono do 7 mg dwa razy na dobę, a u jakiej liczby – do 10 mg dwa razy na dobę. Dlatego przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci, u których

zwiększono dawkę, otrzymywało 7 mg dwa razy na dobę. Na tej podstawie wyznaczono średnią dawkę aksytynibu równą 5,7 mg dwa razy na dobę.

Dawkowanie przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31)

Tabela 31.
Dawkowanie ewerolimusu i aksytynibu zgodne z programem lekowym oraz proponowane dawkowanie niwolumabu

	Dawkowanie	Źródło
ewerolimus	10 mg – raz na dobę	Program lekowy leczenia raka nerki [4]
aksytynib	5,7 mg – dwa razy na dobę	Program lekowy leczenia raka nerki [4], badanie AXIS [26]
niwolumab	3 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie	Projekt programu lekowego leczenia raka nerki [16]

Średnią masę ciała pacjentów z rakiem nerki wyznaczono na podstawie danych przyjętych w analizie ekonomicznej (Tabela 32).

Tabela 32.
Średnia masa ciała pacjentów z rakiem nerki

Płeć	Odsetek	Masa ciała
Kobiety	24,60%	71,00 kg
Mężczyźni	75,40%	83,86 kg
Średnia masa ciała		80,70 kg

2.9. Długość terapii

2.9.1. Populacja pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem

Średnią długość terapii ewerolimusem oraz niwolumabem wyznaczono na podstawie krzywej określającej przeżycie wolne od progresji (PFS, *Progression-free survival*) z analizy ekonomicznej zgodnej z badaniem randomizowanym CheckMate 025 [25] oceniającym skuteczność niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem (Tabela 13). Analogiczne dane dla aksytynibu otrzymano na podstawie badania AXIS [26], którego wyniki zostały przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego dla aksytynibu [27]. Badanie AXIS to badanie randomizowane oceniające skuteczność aksytynibu w porównaniu z sorafenibem u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. Przyjęte wartości z badań zostały zwalidowane opinią ekspertów i potwierdzone przez nich, dodatkowo eksperci podali alternatywne wartości. [28–30] W analizie wrażliwości przyjęto czas trwania terapii podany przez Eksperta 1 oraz Eksperta 3 (por. rozdz. 2.5) Długość terapii niwolumabem w wariancie D1 analizy wrażliwości przyjęto wyznaczono proporcjonalnie do długości terapii aksytynibem i ewerolimusem (Tabela 16). Długość terapii niwolumabem w wariancie D2

2.10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Na podstawie analizy ekonomicznej [24], w analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości:

- anemia,
- hipertryglicydemia.

Częstość wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych dla niwolumabu i ewerolimusu została określona na podstawie analizy ekonomicznej [24], natomiast w przypadku aksytynibu skorzystano z wyników badania AXIS [26] (Tabela 35). Badanie AXIS nie podaje częstości wystąpienia hipertryglicydemii, dlatego konserwatywnie założono iż częstość ta będzie na poziomie 0%.

W analizie założono konserwatywnie, że leczenie paliatywne nie powoduje zdarzeń niepożądanych.

Tabela 35.
Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w analizie

	Hipertryglicydemia	Anemia	Źródło
Niwolumab	0,00% (0/406)	1,72% (7/406)	Analiza ekonomiczna [24]
Ewerolimus	5,04% (20/397)	7,81% (31/397)	Analiza ekonomiczna [24]
Aksytynib	0,00% ^a	0,31% (1/320)	Badanie AXIS [26]

a) założenie, brak danych o częstości występowania hipertryglicydemii w badaniu AXIS

2.11. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione dodatkowo koszty po progresji choroby. Ze względu na czas wolny od progresji jest dłuższy u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu z aksytynibem i ewerolimusem, koszty generowane w tej kategorii będą niższe u pacjentów leczonych niwolumabem niż u pacjentów otrzymujących terapię aksytynibem lub ewerolimusem. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów po progresji choroby, co stanowi podejście konserwatywne.

2.11.1. Koszty leków

Niwolumab

Koszt niwolumabu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Proponowana cena zbytu netto leku wynosi ██████████ za opakowanie zawierające jedną fiolkę 4 ml oraz ██████████ za opakowanie zawierające jedną fiolkę 10 ml.

Tabela poniżej (Tabela 36) przedstawia wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Optivo® oraz kalkulację ceny hurtowej brutto z oraz bez uwzględnienia propozycji RSS za opakowanie jednostkowe.

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Tabela 36.
Cena niwolumabu

Preparat	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa	██████████	Rzeczywista kwota refundacji (po uwzględnieniu RSS)
Opdivo	1 fiolka 4 ml	RSS	██████████	██████████	██████████
	1 fiolka 10 ml		██████████	██████████	██████████
Opdivo	1 fiolka 4 ml	Bez RSS	██████████		██████████
	1 fiolka 10 ml		██████████		██████████

Ewerolimus i aksytynib

Ceny preparatów zawierających ewerolimus i aksytynib ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 maja 2016 roku [4]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Ceny ewerolimusu i aksytynibu uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Axitinibum	5909991004439	Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 tabl.	3 448,44	3 620,86	3 620,86
Axitinibum	5909991004460	Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	17 236,8	18 098,64	18 098,64
Everolimusum	5909990711567	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	12 088,44	12 692,86	12 692,86
Everolimusum	5909990711598	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	16 159,18	16 967,14	16 967,14

Zarówno dla aksytynibu jak i dla ewerolimusu dostępne są dwa opakowania leku zawierające uwzględnione substancje czynne. Cena za mg ewerolimusu różni się między opakowaniami. W analizie wykorzystano konserwatywnie cenę opakowania, dla którego 1 mg jest tańszy. Jest to jednocześnie opakowanie, którego objętość jednej tabletki odpowiada dziennemu dawkowaniu leku. W przypadku aksytynibu cena za mg jest taka sama w przypadku obu dostępnych opakowań.

Ceny hurtowe brutto ewerolimusu i aksytynibu podawane w obwieszeniu Ministra Zdrowia zostały uwzględnione w ramach podstawowych obliczeń analizy. Ze względu na fakt, iż ich ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, w analizie wrażliwości uwzględniono efektywne koszty obliczone na podstawie komunikatu DGL raportującego kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań w styczniu 2016 roku [6].

Miesięczne koszty terapii niwolumabem, aksytynibem i ewerolimusem zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Miesięczne koszty terapii niwolumabem, aksytynibem i ewerolimusem

Technologia lekowa	Dawkowanie	Miesięczny koszt terapii ^a
Aksytynib – WLR (analiza podstawowa)	5,7 mg dwa razy dziennie	22 585,97 zł
Aksytynib – DGL (analiza wrażliwości)	5,7 mg dwa razy dziennie	12 683,98 zł
Ewerolimus – WLR (analiza podstawowa)	10 mg raz dziennie	17 214,58 zł
Ewerolimus – DGL (analiza wrażliwości)	10 mg raz dziennie	12 128,50 zł
Niwolumab – RSS	3 mg/kg masy ciała co 2 tyg.	29 080,57 zł
Niwolumab – brak RSS	3 mg/kg masy ciała co 2 tyg.	35 307,67 zł

a) przyjęto liczbę dni w miesiącu równą 30,4

2.11.2. Koszty podania leku

Ewerolimus oraz aksytynib przyjmowane są w formie tabletki. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (por. rozdz. 2.11.3) dlatego też nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków. Niwolumab podaje się pacjentom w formie wlewu dożylnego, zgodnie z informacją dotyczącą podawania leku Opdivo powinno się ono odbywać się w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z powyższym koszt podania w analizie wyznaczono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 27/2016/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [35].

Tabela 39.
Koszty podania niwolumabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468 zł

Koszty podania leków przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty podania leków

Terapia	Koszt podania	Koszt miesięczny
Ewerolimus	0,00 zł	0,00 zł
Aksytynib	0,00 zł	0,00 zł
Niwolumab	468,00 zł	1 017,48 zł

2.11.3. Koszt monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii niwolumabem oraz komparatorami określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* [35]. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 zł. Łączny roczny koszt monitorowania pacjenta wynosi 1 789 zł (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	34,4	52 zł	1 789 zł

Miesięczne koszty monitorowania terapii przyjęte w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty monitorowania terapii

Terapia	Koszt miesięczny
Ewerolimus	149,07 zł
Aksytynib	149,07 zł
Niwolumab	149,07 zł

2.11.4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z analizą ekonomiczną [24] w niniejszej analizie uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane takie jak anemia i hipertryglicerydemia.

Jednorazowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego przypisywany pacjentom, u których ono wystąpi określono na podstawie analizy ekonomicznej (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (NFZ)
Anemia	620,88 zł
Hipertryglicerydemia	0,00 zł

Na podstawie powyższych kosztów oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 2.10) wyznaczono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta w zależności od stosowanej terapii (Tabela 44). Ze względu na założenie iż w przypadku leczenia paliatywnego zdarzenia niepożądane nie występują, w analizie nie uwzględniono kosztów ich leczenia dla tej interwencji.

Tabela 44.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia / pacjenta (NFZ)
Niwolumab	10,70 zł
Ewerolimus	48,48 zł
Aksytynib	1,94 zł

2.11.5. Koszt leczenia paliatywnego

Zgodnie z analizą ekonomiczną [24] przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*.

Na koszty leczenia paliatywnego składają się koszty opieki w hospicjum oraz koszty stosowanych leków przeciwbólowych. W przypadku hospicjum stacjonarnego koszt leków wliczony jest w koszt pobytu. Dodatkowe koszty leków przeciwbólowych oraz związane z ich stosowaniem wizyty w poradni medycyny paliatywnej (2 wizyty / miesiąc) naliczono w przypadku pacjentów pozostających w hospicjum domowym. [24]

W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym. [24]

Ostatecznie średni miesięczny koszt leczenia paliatywnego wyznaczono na 3 239,57 zł (Tabela 35).

Tabela 45.
Koszt leczenia paliatywnego

Typ świadczenia	Koszt miesięczny				Rozkład pacjentów
	hospicjum	wizyty w poradni	leki	razem	
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6 561,11 zł	–	–	6 561,11 zł	33%
Świadczenia w hospicjum domowym	1 268,33 zł	68,22 zł ^a	242,25 zł	1 578,80 zł	67%
Średnia ważona				3 239,57 zł	

a) przyjęto 2 wizyty w miesiącu

2.12. Analiza wrażliwości

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

- liczebności populacji docelowej,
- rozpowszechnienia niwolumabu,
- średniego czasu trwania leczenia niwolumabem, ewerolimusem i aksytynibem,
- kosztów ewerolimusu i aksytynibu.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej określono na 660 w roku 2017, 699 w roku 2018 oraz 733 w roku 2019 (Tabela 46).

Tabela 46.
Liczebność populacji docelowej

	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący			
Niwolumab	0	0	0
Ewerolimus	335	339	349
Aksytynib	213	242	261
Leczenie paliatywne	111	118	124
Razem	660	699	733
Scenariusz nowy			
Niwolumab	138	216	270
Ewerolimus	265	234	220
Aksytynib	169	167	165
Leczenie paliatywne	88	81	78
Razem	660	699	733
Wyniki inkrementalne			
Niwolumab	138	216	270
Ewerolimus	-70	-105	-128
Aksytynib	-45	-75	-96
Leczenie paliatywne	-23	-36	-46
Razem	0	0	0

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem leczenia będą ewerolimusem lub aksytynibem, natomiast wszyscy pacjenci z niekorzystnym rokowaniem będą leczeni paliatywnie. Średnia liczba pacjentów leczonych ewerolimusem w danym miesiącu analizy będzie wynosić 210 w roku 2017, 214 w roku 2018 i 218 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 128, 145, 159, a paliatywnie – 37, 39, 41. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentów leczonych niwolumabem wyniesie 64 w roku 2017, 182 w roku 2018 i 240 w roku 2019, ewerolimusem – odpowiednio 181, 152 i 141, aksytynibem – 110, 102 i 103, a paliatywnie – 30, 27 i 26 (Tabela 47).

Tabela 47.
Średnia miesięczna liczba pacjentów leczonych w latach 2017–2019

	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący			
Niwolumab	0	0	0
Ewerolimus	210	214	218
Aksytynib	128	145	159
Leczenie paliatywne	37	39	41
Razem	374	398	417
Scenariusz nowy			
Niwolumab	64	182	240
Ewerolimus	181	152	141
Aksytynib	110	102	103
Leczenie paliatywne	30	27	26
Razem	385	463	510
Wyniki inkrementalne			
Niwolumab	64	182	240
Ewerolimus	-29	-62	-77
Aksytynib	-18	-42	-56
Leczenie paliatywne	-6	-12	-15
Razem	11	65	93

Całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 516 w roku 2017, 522 w roku 2018 i 536 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 315, 360 i 393, a paliatywnie – 138, 146 i 153. W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu w leczeniu zaawansowanego RCC, całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem spadnie do 446 w roku 2017, 374 w roku 2018 oraz 346 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 270, 257 i 254, a paliatywnie – 115, 81 i 78. Natomiast całkowita liczba pacjentów leczonych niwolumabem, wyniesie 138, 345 i 464 odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019 (Tabela 48).

Tabela 48.

Całkowita liczba pacjentów leczonych w latach 2017–2019, z uwzględnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w roku poprzednim

	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący			
Niwolumab	0	0	0
Ewerolimus	516	522	536
Aksytynib	315	360	393
Leczenie paliatywne	138	146	153
Razem	968	1 029	1 082
Scenariusz nowy			
Niwolumab	138	345	464
Ewerolimus	446	374	346
Aksytynib	270	257	254
Leczenie paliatywne	115	81	78
Razem	968	1 029	1 082
Wyniki inkrementalne			
Niwolumab	138	345	464
Ewerolimus	-70	-149	-190
Aksytynib	-45	-103	-139
Leczenie paliatywne	-23	-65	-75
Razem	0	28	59

3.2. Scenariusz istniejący

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na leki, podanie leków, monitorowanie pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą 80,0 mln zł w roku 2017, 85,6 mln zł w roku 2018 oraz 90,2 mln zł w roku 2019 (Tabela 49).

Tabela 49.

Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz istniejący

	2017	2018	2019
Koszty terapii (łącznie)	79,3 mln	84,9 mln	89,5 mln
Niwolumab	0,0 mln	0,0 mln	0,0 mln
Ewerolimus	43,3 mln	44,2 mln	45,0 mln
Aksytynib	34,6 mln	39,2 mln	43,0 mln
Leczenie paliatywne	1,4 mln	1,5 mln	1,6 mln
Podanie leków	0,0 mln	0,0 mln	0,0 mln
Monitorowanie	0,6 mln	0,6 mln	0,7 mln

	2017	2018	2019
Zdarzenia niepożądane	0,02 mln	0,02 mln	0,02 mln
Razem	80,0 mln	85,6 mln	90,2 mln

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wariant z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą [REDACTED] (Tabela 50).

Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] (Tabela 50).

Tabela 50.
Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

	2017	2018	2019
Koszty terapii (łącznie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ewerolimus	37,3 mln	31,3 mln	29,1 mln
Aksytynib	29,8 mln	27,8 mln	27,8 mln
Leczenie paliatywne	1,2 mln	1,1 mln	1,0 mln
Podanie leków	0,8 mln	2,2 mln	2,9 mln
Monitorowanie	0,6 mln	0,8 mln	0,9 mln
Zdarzenia niepożądane	0,01 mln	0,01 mln	0,01 mln
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Wariant bez uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą [REDACTED] (Tabela 51).

Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji

docelowej wyniosą [REDACTED]
(Tabela 51).

Tabela 51.
Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

	2017	2018	2019
Koszty terapii (łącznie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ewerolimus	37,3 mln	31,3 mln	29,1 mln
Aksytynib	29,8 mln	27,8 mln	27,8 mln
Leczenie paliatywne	1,2 mln	1,1 mln	1,0 mln
Podanie leków	0,8 mln	2,2 mln	2,9 mln
Monitorowanie	0,6 mln	0,8 mln	0,9 mln
Zdarzenia niepożądane	0,01 mln	0,01 mln	0,01 mln
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wariant z uwzględnieniem RSS

Całkowite wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 52).

Tabela 52.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [zł], z uwzględnieniem RSS

	2017	2018	2019
Koszty terapii (łącznie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ewerolimus	-5,9 mln	-12,9 mln	-15,9 mln
Aksytyn b	-4,9 mln	-11,5 mln	-15,2 mln
Leczenie paliatywne	-0,2 mln	-0,5 mln	-0,6 mln
Podanie leków	0,8 mln	2,2 mln	2,9 mln
Monitorowanie	0,0 mln	0,1 mln	0,2 mln
Zdarzenia niepożądane	0,0 mln	0,0 mln	0,0 mln
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2. Wariant bez uwzględnienia RSS

Całkowite wydatki inkrementalne bez uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDACTED] (Tabela 53).

Tabela 53.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [zł], bez uwzględnienia RSS

	2017	2018	2019
Koszty terapii (łącznie)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ewerolimus	-5,9 mln	-12,9 mln	-15,9 mln
Aksyтынib	-4,9 mln	-11,5 mln	-15,2 mln
Leczenie paliatywne	-0,2 mln	-0,5 mln	-0,6 mln
Podanie leków	0,8 mln	2,2 mln	2,9 mln
Monitorowanie	0,0 mln	0,1 mln	0,2 mln
Zdarzenia niepożądane	0,0 mln	0,0 mln	0,0 mln
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 54) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 54.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
Liczebność populacji docelowej	Rok	2017	2018	2019	
	Wariant A0	660	699	733	–
	Wariant A1	660	699	733	–
	Wariant A2	660	699	733	–
Rozpowszechnienie niwolumabu	Rok	2017	2018	2019	
	Wariant B0	21%	31%	37%	–
	Wariant B1	7%	16%	22%	Wariant minimalny
	Wariant B2	35%	45%	51%	Wariant maksymalny
Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem	Rok	2017	2018	2019	
	Wariant C0	21%	31%	37%	–
	Wariant C1	100%	100%	100%	Wariant maksymalny
Średnia długość terapii		Niwolumab	Aksytynib	Ewerolimus	
	Wariant D0	12,5	12,5	12,5	–
	Wariant D1	12,5	12,5	12,5	Alternatywne wartości zgodne z opinią ekspertów
	Wariant D2	12,5	12,5	12,5	Alternatywne wartości zgodne z opinią ekspertów
Miesięczny koszt terapii		Aksytynib		Ewerolimus	
	Wariant E0	22 585,97 zł		17 214,58 zł	–
	Wariant E1	12 683,98 zł		12 128,50 zł	Koszt wg komunikatu DGL

4.2. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka

Tabela 55.
Wyniki analizy wrażliwości z RSS, perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne [zł]		
	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████

4.3. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 56.
Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne [zł]		
	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████

4.4. Podsumowanie

Największy wpływ na wyniki analizy ma poziom rozpowszechnienia nivolumabu oraz długości terapii nivolumabem, ewerolimusem i aksytynibem.

Wybranie wariantu minimalnego/maksymalnego w zakresie rozpowszechnienia (wariant B1 i B2) analizy wrażliwości powoduje spadek/wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych o 75% w 2017

roku, 55% w 2018 roku i 43% w 2019 roku horyzontu analizy w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. W wariacie bez uwzględnienia RSS odsetki te kształtują się na poziomie 75%, 54% i 43%.

Przyjęcie rozpowszechnienia niwolumabu na poziomie 100% w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem (wariant C1) powoduje wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych o 137% w roku 2017, 69% w roku 2018 oraz 49% w roku 2019 w wariacie z uwzględnieniem RSS, oraz odpowiednio 120%, 63% i 45% w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Przyjęcie czasu trwania leczenia niwolumabem, aksytynibem i ewerolimusem zgodnego z opinią Eksperta 3 (wariant D2) powoduje spadek całkowitych wydatków inkrementalnych o 44-47% w roku 2017, o 66-70% w roku 2018, oraz 69-73% w roku 2019 w zależności od wariantu uwzględnienia RSS.

Wariantem maksymalnym oszacowania całkowitych wydatków inkrementalnych w latach 2017–2019 jest wariant C1 analizy wrażliwości powodujący wzrost wydatków inkrementalnych o średnio 66%/60% w przypadku uwzględnienia/braku uwzględnienia RSS.

Wariantem minimalnym oszacowania całkowitych wydatków inkrementalnych w latach 2017–2019 jest wariant D2 analizy wrażliwości powodujący spadek wydatków inkrementalnych o średnio 69%/65% w przypadku uwzględnienia/braku uwzględnienia RSS.

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

Niwolumab podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. Leki w ramach programu lekowego raka nerki podawane są w formie doustnej. Podanie niwolumabu będzie odbywać się zatem w ramach hospitalizacji jednodniowej. Jednakże wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku refundacji niwolumabu

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

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu niwolumabu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej.

Tabela 57.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup

Analiza aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych

Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Aktualnie na rynku istnieją alternatywne sposoby postępowania u pacjentów z populacji docelowej analizy z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC – aktytynib oraz ewerolimus. Jednakże wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 025 wskazują na wyższą skuteczność niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem. Pozytywna decyzja o refundacji da zatem pacjentom dostęp do technologii o wyższej skuteczności. Obecnie w Polsce nie ma terapii refundowanej u pacjentów z rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC. Refundacja niwolumabu da zatem pacjentom, dla których nie ma obecnie żadnej metody, dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii przedłużającej życie.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Uzupełnienie opcji terapeutycznych o nową terapię może zwiększyć satysfakcję z otrzymywanego leczenia.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w ramach uzgodnionego programu lekowego leczenia niwolumabem.

Metodyka

W analizie uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu oraz na aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Ilość polskich badań epidemiologicznych dotyczących parametrów koniecznych do określenia populacji docelowej (m.in., odsetka pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, jasnokomórkowym oraz zaawansowanym) jest bardzo ograniczona. Dodatkowo mnogość parametrów, niezbędnych do uwzględnienia w celu odzwierciedlenia wszystkich kryteriów włączenia do obowiązującego i proponowanego programu lekowego, powoduje iż oszacowania populacji docelowej oparte na dostępnych danych epidemiologicznych obciążone są dużą niepewnością.

Obecnie w Polsce, w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC refundowane są w ramach programu lekowego dwie interwencje: ewerolimus oraz aksytynib. Korzystając z tego faktu, w związku ze wspomnianymi powyżej ograniczeniami danych epidemiologicznych, liczebność populacji docelowej została wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla tych leków. Są to najbardziej wiarygodne dane, które określają rzeczywiste zużycie leków w populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego. Tym samym dane te mogą posłużyć do określenia realnej liczebności populacji docelowej, w przypadku pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Dodatkowo na podstawie odnalezionych badań określających rozkład pacjentów według skali MSKCC, wyznaczono liczebność populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem. Rozpowszechnienie niwolumabu przyjęto zgodne z

rozpowszechnieniem aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji. Przyjęte na tej podstawie rozpowszechnienie niwolumabu jest zgodne z przewidywaniami ekspertów w tym zakresie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym niwolumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, oraz nowy, w którym niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia niwolumabem.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) oraz bez uwzględnienia RSS. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym

Wyniki

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono na 660 w roku 2017, 699 w roku 2018 oraz 733 w roku 2019.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem leczeni będą ewerolimusem lub aksytynibem, natomiast wszyscy pacjenci z niekorzystnym rokowaniem będą leczeni paliatywnie. Średnia liczba pacjentów leczonych ewerolimusem w danym miesiącu analizy będzie wynosić 210 w roku 2017, 214 w roku 2018 i 218 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 128, 145, 159, a paliatywnie – 37, 39, 41. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentów leczonych niwolumabem wyniesie 64 w roku 2017, 182 w roku 2018 i 240 w roku 2019, ewerolimusem – odpowiednio 181, 152 i 141, aksytynibem – 110, 102 i 103, a paliatywnie – 30, 27 i 26.

Całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy w danym roku przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 516 w roku 2017, 522 w roku 2018 i 536 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 315, 360 i 393, a paliatywnie – 138, 146 i 153. W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu w leczeniu zaawansowanego RCC, całkowita liczba pacjentów leczonych ewerolimusem spadnie do 446 w roku 2017, 374 w roku 2018 oraz 346 w roku 2019, aksytynibem – odpowiednio 270, 257 i 254, a paliatywnie – 115, 81 i 78. Natomiast całkowita liczba pacjentów leczonych niwolumabem, wyniesie 138, 345 i 464 odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019.

Wydatki inkrementalne

Całkowite wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 oraz ██████████ w roku 2019.

Całkowite wydatki inkrementalne bez uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 oraz ██████████ zł w roku 2019

Scenariusz istniejący

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na leki, podanie leków, monitorowanie pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 oraz ██████████ w roku 2019.

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji docelowej wyniosą ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania niwolumabu ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego na niwolumab wyniosą ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 i ██████████ mln zł w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty pozostałych terapii, podania leków, monitorowania pacjentów oraz leczenia zdarzeń niepożądanych) w populacji docelowej wyniosą ██████████ w roku 2017, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019.

Wnioski końcowe

Leczenie niwolumabem związane jest z wyższym miesięcznym kosztem terapii oraz dłuższym czasem terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne jakie odnoszą pacjenci przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji.

W latach 2018 i 2019 następuje stabilizacja zarówno liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i całkowitej liczby pacjentów leczonych niwolumabem, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentom z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej o terapię charakteryzującą się wyższą skutecznością jak również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w ramach uzgodnionego programu lekowego leczenia niwolumabem.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RCC w Polsce. Ilość polskich badań epidemiologicznych jest bardzo ograniczona, w konsekwencji oszacowania populacji docelowej oparte na dostępnych danych epidemiologicznych obarczone są dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym wiarygodne oszacowanie populacji jest mnogość parametrów koniecznych do wyznaczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem.

Obecnie pacjenci populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC leczeni są ewerolimusem i aksytynibem. Dlatego liczebność populacji w tej grupie pacjentów określono na podstawie danych sprzedażowych ewerolimusu oraz aksytynibu uwzględniając dawkowanie i średni czas trwania leczenia zgodne z programem lekowym leczenia raka nerki oraz badaniami klinicznymi. Na podstawie tych danych określono liczebność populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem na 549 w roku 2017, 581 w roku 2018 oraz 610 w roku 2019.

Liczebność pacjentów populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem wyznaczono na podstawie liczby pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem oraz określonego na podstawie badań epidemiologicznych odsetka pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wśród pacjentów z rakiem nerki (16,9%). Odsetek ten jest zgodny z odsetkiem pacjentów w tej grupie chorych w badaniu Checkmate 025, w którym wyniósł 15,1%. Liczbę pacjentów populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem określono na 111, 118 i 124 odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019.

Ostatecznie populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem została określona na 660, 699 i 733 w latach 2017, 2018 i 2019. Zgodnie z opinią ekspertów, liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do terapii niwolumabem będzie wynosić [REDACTED]. Oszacowana w niniejszej analizie populacja docelowa jest zatem [REDACTED]. W analizie wrażliwości uwzględniono liczebności populacji docelowej zgodne z opinią ekspertów.

Przyjęto, że zarówno w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem, jak i w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, rozpowszechnienie niwolumabu w latach 2017–2019 będzie takie, jak rozpowszechnienie aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji. Rzeczywiste rozpowszechnienie niwolumabu może jednak odbiegać od przyjętego w analizie. Niwolumab jest podawany dożylnie, natomiast aksytynib – doustnie, w formie tabletek. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z aksytynibem, nie jest możliwe wiarygodne określenie, który z leków jest korzystniejszy. [1] W rezultacie na wybór wnioskowanej terapii może mieć sposób podania leku. Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym wśród 196 lekarzy, 129 pielęgniarek i pielęgniarzy oraz 213 pacjentów [36], 80% pacjentów zdecydowanie woli przyjmować leki w formie doustnej. Podobny sposób leczenia dla swoich pacjentów wybrali lekarze (81% ankietowanych). Mając do wyboru dwa równoważne leki lecz o różnej drodze podawania, 86% pacjentów wybrałoby lek doustny podania zamiast leku podawanego dożylnie. [36] Biorąc pod uwagę ogólne preferencje lekarzy i pacjentów prawdopodobnym jest, iż rzeczywiste rozpowszechnienie niwolumabu będzie niższe niż rozpowszechnienie aksytynibu w pierwszych trzech latach refundacji. Również opinie ekspertów wskazują na przeszacowanie przyjętego rozpowszechnienia. Przyjęcie rozpowszechnienia niwolumabu na podstawie danych sprzedażowych aksytynibu stanowi zatem podejście konserwatywne.

Przyjęty czas trwania leczenia ma bezpośredni wpływ na ostateczną liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienia, wpływa również na całkowitą liczbę pacjentów leczonych w danym roku. W analizie średnią długość terapii ewerolimusem oraz niwolumabem wyznaczono na podstawie krzywej określającej przeżycie wolne od progresji (PFS) z analizy ekonomicznej, analogiczne dane dla aksytynibu otrzymano na podstawie badania AXIS. Podany przez ekspertów czas trwania terapii aksytynibem i ewerolimusem jest zbliżony do zastosowanego w analizie. W analizie wrażliwości zbadano wpływ tego parametru na wyniki poprzez przyjęcie długości podanych przez ekspertów dla aksytynibu i ewerolimusu, czas trwania terapii dla niwolumabu wyznaczono proporcjonalnie do czasów trwania aksytynibu i ewerolimusu w porównaniu z długością przyjętą w analizie podstawowej.

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że niwolumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [19] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, w latach 2018 i 2019 następuje stabilizacja zarówno liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i całkowitej liczby pacjentów leczonych niwolumabem, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z aksytynibem oraz aksytynib z ewerolimusem, nie jest możliwe wiarygodne porównanie efektywności niwolumabu z aksytynibem oraz aksytynibu z ewerolimusem. Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 025

wskazują, iż niwolumab w porównaniu z ewerolimusem w populacji chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej pozwala na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego. Ponadto, niwolumab zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz poprawia jakość życia związaną z nasileniem objawów choroby. Niwolumab w porównaniu z ewerolimusem posiada również korzystniejszy profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią. [1]

Leczenie niwolumabem związane jest z wyższym miesięcznym kosztem terapii oraz dłuższym czasem terapii w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia, co wpływa na generowanie wyższych kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne korzyści zdrowotne jakie odnoszą pacjenci przebywając dłużej w stanie wolnym od progresji. Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu zwiększy wyniki zdrowotne wyrażone w liczbie pacjento-lat życia oraz pacjento-lat życia bez progresji.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentom z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej o terapię charakteryzującą się wyższą skutecznością jak również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

8. OGRANICZENIA

- Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka nerki w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych sprzedażowych aksytynibu i ewerolimusu przy odpowiednich założeniach dotyczących dawkowania i średniego czasu trwania leczenia.
- Przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu w latach 2017–2019 będzie takie jak rozpowszechnienie aksytynibu w pierwszych trzech latach jego refundacji. Droga podania obu leków jest inna: niwolumab jest podawany dożylnie, natomiast aksytynib – doustnie, w formie tabletek. Rzeczywiste rozpowszechnienie niwolumabu może zatem odbiegać od przyjętego w analizie, jednakże ogólne preferencje pacjentów do stosowania leków doustnych [36] oraz opinie ekspertów wskazują na przeszacowanie przyjętego rozpowszechnienia.
- Ze względu na brak innych danych, założono, że rozpowszechnienie niwolumabu w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem będzie takie jak w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim. Ze względu na to, iż obecnie w Polsce nie ma terapii refundowanej u pacjentów z rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC, prawdopodobnym jest iż odsetek pacjentów stosujących niwolumab w tej grupie będzie wyższy niż założony. W analizie wrażliwości zbadano przyjęcie rozpowszechnienia niwolumabu na poziomie 100% w tej populacji.
- Ze względu na niepewność części raportowanych danych sprzedażowych aksytynibu (dla 7 miesięcy) i ewerolimusu (dla 2 miesięcy) w dokonano korekty liczby sprzedanych substancji czynnych na podstawie wartości refundacji oraz średniej ceny opakowania.
- Ze względu na brak polskich danych, średni czas terapii niwolumabem, aksytynibem i ewerolimusem oraz średnie dawkowanie aksytynibu przyjęto na podstawie zagranicznych badań randomizowanych.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2016) Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza kliniczna. HTA Consulting.
2. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. Kraków 2015.
3. Stelmach A, Potemski P. (2013) Nowotwory układu moczowo-płciowego. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (15.4.2016).
5. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>.
6. Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za styczeń 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html> (12.5.2016).
7. Niwolumab - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf.
8. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (22.3.2016).
9. Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
10. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD - 10 C43). Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2015 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_\[pembrolizumab\]_czerniak_2015.12.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_[pembrolizumab]_czerniak_2015.12.30.pdf).
11. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD - 10 C 34)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedanib_ndrp_II_2016.01.21_AWA.pdf.
12. Bevacizumab (Avastin®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTMiT 2010 Dostęp: http://www.onkologia-online.pl/upload/12/21/OT0385_Avastin_rak_pluca.pdf.
13. Rekomendacja nr 32/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w II linii leczenia. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-43-2011-Docetaxelum_2L/R_32_2011_Docetaxel_II.pdf.
14. Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (20.4.2016).
15. Stec R, Tomczak P, Bodnar L, Langiewicz P, Żołnierek J, Poborski W, Czarnecka A, Szczylik C. (2014) Okragły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozsialego raka nerkowokomórkowego. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(5):443–453.
16. Projekt programu lekowego leczenia raka nerki niwolumabem.
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3.
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

- wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
19. (2009) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMIT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
 20. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (21.3.2016).
 21. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (21.3.2016).
 22. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (6.4.2016).
 23. Trzustka - Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-trzustki/> (14.4.2016).
 24. ██████████ (2016) Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting.
 25. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 373(19):1803–1813.
 26. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou Y-C, Castellano D, Lim HY, Uemura H, i in. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378(9807):1931–1939.
 27. Inlyta 1 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf.
 28. ██████████
 29. ██████████
 30. ██████████
 31. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102012dgl,4795.html> (14.4.2016).
 32. Lista leków refundowanych – obwieszczenia Ministra Zdrowia | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (14.4.2016).
 33. Szmít S, Zaborowska M, Waško-Grabowska A, Żołnierek J, Nurzyński P, Filipiak KJ, Opolski G, Szczylik C. (2012) Cardiovascular comorbidities for prediction of progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Kidney Blood Press. Res.* 35(6):468–476.
 34. Tupikowski K, Dembowski J, Kolodziej A, Niezgodna T, Debinski P, Malkiewicz B, Szydelko T, Wojciechowski A, Polok M, Zdrojowy R. (2015) Interferon alpha and metronomic cyclophosphamide for metastatic kidney cancer: a phase 2 study. *J. Interferon Cytokine Res.* 35(5):367–372.
 35. Zarządzenie Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-272016dgl,6474.html> (29.4.2016).
 36. Doustnie czy dożylnie? - Pokonać raka - Przychodnia Internetowa. Dostęp: <http://www.przychodnia.pl/rbt/index27.php3?s=3&d=6&t=27&p1=8> (26.4.2016).
 37. Zyśk R, Wójcik-Klikiewicz B. (2013) Rak nerkowokomórkowy — wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. *Journal of Oncology* 63(3):241–249.
 38. Mońdział R, Nowosad K. (1996) Rola badania USG w diagnostyce guzów nerek, w oparciu o dane Pracowni USG Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Płocku.
 39. Paradysz A, Krauze-Balwińska Z, Fryczkowski M. (2002) Rak nerki w makroregionie śląskim. *Wiadomości Lekarskie* 55(2):840–844.
 40. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie.
 41. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku- chorobowość 5-letnia. *NOWOTWORY 2011* 61(4):332–335.
 42. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (22.3.2016).
 43. EUCAN Factsheets | Kidney cancer (including renal pelvis and urether). Dostęp: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=42> (19.4.2016).

44. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/> (22.3.2016).
45. Damhuis RA, Kirkels WJ. (1998) Improvement in survival of patients with cancer of the kidney in Europe. EUROCARE Working Group. *Eur. J. Cancer* 34(14 Spec No):2232–2235.
46. EUROCARE - Survival of cancer patients in Europe. Dostęp: <http://www.eurocare.it/Home/tabid/36/Default.aspx> (22.3.2016).
47. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, i in. (2014) Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(1):23–34.
48. Pawlega J, Staniek D, Skołyszewski J. (1990) [Five year survival rate in patients with malignant neoplasms treated for the first time in the Oncology Center, M. Skłodowska-Curie Institute, Cracow Branch in the years 1979-1981]. *Nowotwory* 40(4):245–253.
49. Pawlega J, Urbańska A, Moskal K. (1990) [Comparison of 5-year survival rates of patients with the most common malignant neoplasms living in urban and rural areas in the years 1982-1983]. *Nowotwory* 40(2):73–87.
50. Brykalska A, Judycki J. (1967) [Contribution to the treatment of renal neoplasms]. *Pol Przegl Chir* 39(4):20:377-382.
51. Zarzycka M, Markiewicz R, Kulińska G, Windorbska W. (1998) Analiza wyników leczenia raka nerki z uwzględnieniem wpływu pooperacyjnej radioterapii. *Nowotwory* (48):631–641.
52. Nowotwory złośliwe nerki (C64) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-nerki-c67/> (19.4.2016).
53. Dębiński P, Dembowski J, Kowal P, Szydełko T, Kołodziej A, Małkiewicz B, Tupikowski K, Zdrojowy R. (2013) The clinical significance of lymphangiogenesis in renal cell carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 19:606–611.
54. Borówka A, Szcześniak C. (2004) Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część I. Epidemiologia, rozpoznanie, leczenie chirurgiczne. *Współczesna Onkologia* 8(4):181–188.
55. Mieczkowski M, Kohmann-Golc A. (2013) Rak nerki – zasady postępowania z chorym. *Nefrol. Dial. Pol.* (17):118–120.
56. Sosnowski R. (2011) Wytyczne postępowania dla lekarzy POZ i lekarzy medycyny pracy w zakresie raka nerki, pęcherza moczowego i prostaty 2011. Ministerstwo Zdrowia.
57. Urban M, Borowiec D, Bar K. (2007) Rak nerkowokomórkowy. *Lekarz* (11):.
58. Dembowski J, Kołodziej A. (2000) Epidemiology of renal neoplasms.
59. Wojcieszak PZ, Poletajew S, Rutkowski D, Radziszewski P. (2014) The incidence of renal cancer in Polish National Cancer Registry: is there any epidemiological data we can rely on? *Cent European J Urol* 67(3):253–256.
60. Vrdoljak E, Torday L, Szczylik C, Kharkevich G, Bavbek S, Sella A. (2016) Pharmacoeconomic and clinical implications of sequential therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in Central and Eastern Europe. *Expert Opin Pharmacother* 17(1):93–104.
61. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. (2010) Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann. Oncol.* 21(5):1027–1031.
62. Heck JE, Charbotel B, Moore LE, Karami S, Zaridze DG, Matveev V, Janout V, Kollárová H, Foretova L, Bencko V, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Mates D, Ferro G, Chow W-H, i in. (2010) Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 67(1):47–53.
63. Musiał J, Sporny S. (2002) Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w rakach nerki. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 74(5):446–453.
64. Młot B, Szczylik C, Rzepecki P. (2012) Seeking new prognostic and predictive factors in patients with metastatic renal cell carcinoma - apoptosis-regulating factors. *Contemp Oncol (Pozn)* 16(1):90–93.
65. Borzym-Kluczyk M, Radziejewska I, Darewicz B. (2012) Glycosylation of proteins in healthy and pathological human renal tissues. *Folia Histochem. Cytobiol.* 50(4):599–604.
66. Rzepecka-Woźniak E, Trzepla A, Okoń K. (2014) Renal tumors in unselected forensic post-mortem material. *Pol J Pathol* 65(3):218–222.
67. Wypychowska I, Bąkiewicz A, Sporny S. (2008) Wartość prognostyczna badania patomorfologicznego w przypadku raka nerki. *Urologia Polska*.
68. Kozłowska J, Okoń K. (2008) Renal Tumors in Postmortem Material. *Pol J Pathol* 59(1):21–25.
69. Grabowski M, Huzarski T, Lubinski J, Sikorski A. (2002) Survival in patients with rare subtypes of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 89(6):599–600.
70. Bechcińska B, Brossmann E. (1981) [Kidney tumors in biopsy material 1958-1979]. *Wiad. Lek.* 34(17):1435–1440.

71. Tujakowski J, Roszkowski K, Ramlau R, Żurawski B. Efektywność i toksyczność leczenia skojarzonego interleukiną-2, interferonem-α i 5-fluorouracilem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki. *Współczesna Onkol* 1(10):231–235.
72. Wolski Z, Zarzycka M, Windorbska W. (2000) Przeżycia całkowite i wznowa nowotworu u chorych z rakiem nerkowokomórkowym leczonych nefrektomią i napromienianiem.
73. Brandys A, Pawlicki M. (1994) Ocena skuteczności paliatywnego leczenia raka nerki. *Urologia Polska* (47):1–2.
74. Leńko J, Stankiewicz A. (1966) Analiza chorych leczonych z powodu raka nerki. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 38(10):1171–4.
75. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/38091/MPZ_onkologia_Polska.pdf (23.3.2016).
76. Brzozowski K, Żukowski P, Jaroń B, Twarkowski P. Embolizacja naczyń nerkowych jako część strategii kompleksowego leczenia chorych z rakiem nerki. *Współczesna Onkol* 1(9):89–91.
77. Brzóska S. (2008) Występowanie oraz wyniki leczenia guzów nerek na terenie północnej Wielkopolski. Streszczenie rozprawy doktorskiej. *Przegląd Urologiczny* 2(48):.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego raka nerki na podstawie Uchwał NFZ	14
Tabela 2.	Liczebność pacjentów z czerniakiem, u których może być zastosowany niwolumab	15
Tabela 3.	Liczebność pacjentów z rakiem płuc, u których może być zastosowany niwolumab	15
Tabela 4.	Liczebność pacjentów z rakiem nerki, u których może być zastosowany niwolumab	16
Tabela 5.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
Tabela 6.	Aktualna liczebność populacji docelowej	17
Tabela 7.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem	18
Tabela 8.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem	18
Tabela 9.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej	19
Tabela 10.	Grupy limitowe substancji	22
Tabela 11.	Odsetek liczby zachorowań na raka nerki wśród zachorowań na raka nerki i neuroendokrynnego raka trzustki	28
Tabela 12.	Dawkowanie ewerolimusu oraz aksytynibu zgodne z programem lekowym	29
Tabela 13.	Średnia długość terapii ewerolimusem oraz aksytynibem	30
Tabela 14.	Średni czas terapii ewerolimusem oraz aksytynibem zgodny z opinią ekspertów	30
Tabela 15.	Średni czas trwania leczenia niwolumabem przyjęty w analizie	30
Tabela 16.	Średni czas trwania leczenia niwolumabem, ewerolimusem i aksytynibem przyjęty w analizie	31
Tabela 17.	Roczna liczba noworozpoznanych pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	33
Tabela 18.	Rozkład pacjentów według skali MSKCC	34
Tabela 19.	Liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem – populacja docelowa	34
Tabela 20.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodna z opinią ekspertów	34
Tabela 21.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem uwzględniona w analizie	35
Tabela 22.	Liczba pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem	36
Tabela 23.	Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem od stycznia 2017 do grudnia 2019	37
Tabela 24.	Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem rozpoczynających leczenie niwolumabem	37
Tabela 25.	Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem	38
Tabela 26.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem	38
Tabela 27.	Rozpowszechnienie niwolumabu według opinii Eksperta 1	39
Tabela 28.	Rozpowszechnienie niwolumabu wyznaczone w pośredni sposób na podstawie opinii Eksperta 1	39
Tabela 29.	Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozpowszechnienia	39
Tabela 30.	Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji docelowej – analiza wrażliwości	39
Tabela 31.	Dawkowanie ewerolimusu i aksytynibu zgodne z programem lekowym oraz proponowane dawkowanie niwolumabu	43
Tabela 32.	Średnia masa ciała pacjentów z rakiem nerki	43
Tabela 33.	Długości terapii przyjęte w analizie	44

Tabela 34.	Średni czas terapii niwolumabem oraz leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem	44
Tabela 35.	Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w analizie	45
Tabela 36.	Cena niwolumabu	46
Tabela 37.	Ceny ewerolimusu i aksytynibu uwzględnione w analizie	46
Tabela 38.	Miesięczne koszty terapii niwolumabem, aksytynibem i ewerolimusem	47
Tabela 39.	Koszty podania niwolumabu	48
Tabela 40.	Koszty podania leków	48
Tabela 41.	Koszty monitorowania terapii	48
Tabela 42.	Koszty monitorowania terapii	48
Tabela 43.	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanych	49
Tabela 44.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta	49
Tabela 45.	Koszt leczenia paliatywnego	50
Tabela 46.	Liczebność populacji docelowej	51
Tabela 47.	Średnia miesięczna liczba pacjentów leczonych w latach 2017–2019	52
Tabela 48.	Całkowita liczba pacjentów leczonych w latach 2017–2019, z uwzględnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w roku poprzednim	53
Tabela 49.	Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz istniejący	53
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	54
Tabela 51.	Wydatki płatnika publicznego [zł] – scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS	55
Tabela 52.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [zł], z uwzględnieniem RSS	55
Tabela 53.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [zł], bez uwzględnienia RSS	56
Tabela 54.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	57
Tabela 55.	Wyniki analizy wrażliwości z RSS, perspektywa płatnika publicznego	58
Tabela 56.	Wyniki analizy wrażliwości bez RSS	58
Tabela 57.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu niwolumabu ze środków publicznych	60
Tabela 58.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	77
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	79
Tabela 60.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	79
Tabela 61.	Liczba chorych na RSM raportowana w badaniu Zyśk 2013	80
Tabela 62.	Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań	80
Tabela 63.	Chorobowości z badania Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN	80
Tabela 64.	Liczba pacjentów z rakiem nerki w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań	81
Tabela 65.	Zapadalność wśród kobiet w wieku od 15 roku życia na raka nerki w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN	82
Tabela 66.	Zapadalność wśród mężczyzn w wieku od 15 roku życia na raka nerki w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN	82
Tabela 67.	Śmiertelność wśród kobiet z rakiem nerki w wieku od 15 roku życia w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN	83
Tabela 68.	Śmiertelność wśród mężczyzn z rakiem nerki w wieku od 15 roku życia w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN	84
Tabela 69.	Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach	85
Tabela 70.	Przeżycie 5- i 10-letnie pacjentów z rakiem nerki z badania Dębiński 2013	85
Tabela 71.	Odsetek chorych na nerkowokomórkowego raka nerki raportowany w odnalezionych badaniach	86
Tabela 72.	Odsetek chorych na jasnokomórkowego raka wśród pacjentów z nowotworem złośliwym nerki w Polsce raportowany w odnalezionych badaniach	87
Tabela 73.	Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki	88
Tabela 74.	Rozkład pacjentów według skali MSKCC	88
Tabela 75.	Odpowiedzi ekspertów dotyczące czasu trwania leczenia	89
Tabela 76.	Odpowiedzi ekspertów dotyczące liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	89

Tabela 77. Odpowiedzi ekspertów dotyczące rozpowszechnienia niwolumabu w populacji docelowej90

10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Raportowane dane sprzedażowe ewerolimusu i aksytynibu oraz dopasowane do nich krzywe wraz z ekstrapolacją.....	29
Wykres 2.	Liczba pacjentów leczonych ewerolimusem i aksytynibem z rozróżnieniem nowych pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich miesiącach.....	32
Wykres 3.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z rokowaniem korzystnym lub pośrednim w poszczególnych miesiącach horyzontu analizy.....	33
Wykres 4.	Rozpowszechnienie niwolumabu w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim przyjęte w analizie.....	36
Wykres 5.	Odsetek pacjentów z populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem stosujących ewerolimus i aksytynib – scenariusz istniejący.....	40
Wykres 6.	Odsetek pacjentów z populacji docelowej z korzystnym lub pośrednim rokowaniem stosujących ewerolimus i aksytynib – scenariusz nowy.....	41
Wykres 7.	Odsetek pacjentów z populacji docelowej z niekorzystnym rokowaniem stosujących leczenie paliatywne – scenariusz nowy.....	42

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 58.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w maju 2016 roku (Rozdz. 2.11.1)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5, 1.3
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.6, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz.3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz.3
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.6
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów przedstawiono w Rozdz. 2.5, 2.6, A.2

ANEKS A.

A.1. Epidemiologia

Ocena skali chorobowości i zapadalności na raka nerki w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [20] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [21]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 59, Tabela 60). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "renal cell adenoarcinomas" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	157 663
#2	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	2 926 082
#3	Poland OR Polish	288 756
#4	#1 AND #2 AND #3	284
Data przeszukania: 1 marca 2016		

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	rak nerkowokomórkowy	323
#2	nowotwory nerek - epidemiologia OR nowotwory nerek - farmakoterapia OR nowotwory nerek - klasyfikacja OR nowotwory nerek - leczenie OR nowotwory nerek - śmiertelność	253
Data przeszukania: 2 marca 2016		

A.1.1. Chorobowość

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedno badanie – Zyśk 2013 [37], które raportowało dane sprawozdawcze NFZ dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem rak nerki (C-64) według unikalnych numerów PESEL, którzy skorzystali ze świadczeń finansowanych przez NFZ w 2011 roku. Dane wskazują na wielkość populacji na poziomie około 33 600 chorych (Tabela 61).

Tabela 61.
Liczba chorych na RSM raportowana w badaniu Zysk 2013

Rok	Liczba chorych
2011	33 600

Dodatkowo odnaleziono dwie publikacje (Mondziel 1996 [38] i Paradysz 2002 [39]), pierwsza raportowała wyniki badań ultrasonograficznych jamy brzusznej i nerek w Pracowni USG Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Płocku w latach 1988-1993, w drugiej przedstawiono wyniki ankiety rozesyłanej do 20 oddziałów urologicznych znajdujących się na terenie województwa śląskiego i opolskiego na temat liczby osób hospitalizowanych z powodu raka nerki. Wartości chorobowości raka nerki otrzymane na podstawie powyższych badań przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań

Badanie	Okres badań	Region	Metodyka badania	Chorobowość [%]
Mondziel 1996 [4]	1988-1993	Płock	24 500 badań USG jamy brzusznej i nerek	0,06%
Paradysz 2002 [5]	2000	woj. śląskie i opolskie	Ankieta rozesyłana do 20 oddziałów urologicznych	0,012%

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Wojciechowska 2014 [40], które raportuje 5-letnią i 10-letnią chorobowość na poziomie 15 486 i 24 404 odpowiednio oraz badanie Didkowska 2011 [41], zgodnie z którym chorobowość 5-letnia wynosi 12 688. W rejestrach GLOBOCAN [42] oraz EUCAN [43] odnaleziono informację o wartości 5-letniej chorobowości 14 746. Rejestry te podają również chorobowość 1-roczną oraz 3-letnią. Chorobowość 5- lub 10-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentów z rakiem nerki, zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 5 i 10 lat (odpowiednio). Dane otrzymane z powyższych dwóch źródeł zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Chorobowości z badania Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN

Źródło danych	Chorobowość 1-roczna	Chorobowość 3-letnia	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
EUCAN [43] GLOBOCAN [42]	3 816	9 842	14 746	–
Wojciechowska 2014 [40]	–	–	15 486	24 404
Didkowska 2011 [41]	–	–	12 688	–

Na podstawie wyznaczonych współczynników chorobowości z badań Mondziel 1996 i Paradysz 2002 oraz przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczby ludności w Polsce w 2015 roku [44], wyznaczono liczbę chorych na raka nerki w Polsce. Uzyskane wartości zestawiono z innymi odnalezionymi danymi dotyczącymi liczby pacjentów z rakiem nerki (Tabela 64).

Tabela 64.
Liczba pacjentów z rakiem nerki w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań

Badanie	Liczba chorych	Uwagi
Mondziel 1996 [38]	23 544	na podstawie wyników wykonanych badań USG, Płock
Paradysz 2002 [39]	4 446	chorobowość szpitalna, na podstawie ankiety rozesełanej do oddziałów urologicznych, woj. śląskie i opolskie
Zyśk 2013 [37]	33 600	dane sprawozdawcze NFZ według unikalnych numerów PESEL
Wojciechowska 2014 [40]	24 404	chorobowość 10-letnia
Didkowska 2011 [41]	12 688	chorobowość 5-letnia
GLOBOCAN [42] EUCAN [43]	14 746	chorobowość 5-letnia

Liczba chorych na raka nerki szacowana jest od 4 614 do 33 600. Obserwuje się zatem dużą rozbieżność pomiędzy poszczególnymi źródłami danych. Liczebności chorych na raka nerki określone na podstawie chorobowości 5-, 10- i 15-letnich raportowanych w badaniach Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestrach EUCAN i GLOBOCAN porównano z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi nowych zachorowań oraz zgonów. Uproszczone kalkulacje polegające na wyznaczeniu całkowitej liczby pacjentów zdiagnozowanych w danym przedziale czasowym oraz całkowitej liczby zgonów z powodu raka nerki w tym samym przedziale wskazują, że powyższe wartości są przeszacowane. Jedną z przyczyn tego przeszacowania może być uwzględnienie w raportowanych wartościach pacjentów, którzy zachorowali w podanym przedziale czasowym, ale zostali wyleczeni. Nie stanowią oni już populacji pacjentów z rakiem nerki i zawyżają dane o chorobowości. Z tych powodów badania Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestry EUCAN i GLOBOCAN nie zostały uznane za wiarygodne źródło danych o chorobowości RSM. Największa chorobowość wynika z badania Zyśk 2013, dane te wydają się być znacznie przeszacowane, gdyż stanowią ponad dwukrotność chorobowości 5-letnich raportowanych w badaniach Didkowska 2011 i Wojciechowska 2014 oraz rejestrach EUCAN i GLOBOCAN.

Liczba chorych na podstawie badania Paradysz 2002 wydaje się być stosunkowo niska w porównaniu z wynikami innych publikacji. Wynika to z uwzględnienia w badaniu jedynie pacjentów hospitalizowanych. Badanie Mondziel 1996 opiera się na wynikach wykonanych badań ultrasonograficznych, bez względu na powód wykonania badania. Można przypuszczać, iż badanie wykonywano w ramach diagnostyki, tj. u osób, u których podejrzewano chorobę jamy brzusznej. Populacja z tego badania nie stanowi zatem reprezentatywnej próbki populacji Polski. Ponadto ze względu na okres badań Paradysz 2002 i Mondziel 1996, dane w nich zawarte mogły ulec dezaktualizacji. Z tych powodów powyższe badania nie zostały uznane za wiarygodne źródło danych o chorobowości raka nerki.

Nie odnaleziono zatem wiarygodnych danych epidemiologicznych, które mogłyby być uwzględnione w niniejszej analizie.

A.1.2. Zapadalność

Głównym źródłem zapadalności na raka nerki w odnalezionych w przeszukaniu badaniach był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [8]. Innymi źródłami były regionalne rejestry nowotworów. Ze względu na możliwe różnice w zbieraniu danych przez poszczególne rejestry regionalne oraz fakt, iż obecnie główną bazą danych gromadzącą dane na temat nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zdecydowano się na przedstawienie tylko danych dostępnych bezpośrednio na stronie internetowej KRN (Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 65.
Zapadalność wśród kobiet w wieku od 15 roku życia na raka nerki w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	1 378	8,56	6,38	0,55
2000	1 439	8,85	6,68	0,56
2001	1 429	8,72	6,46	0,55
2002	1 425	8,72	6,35	0,54
2003	1 505	9,16	6,61	0,57
2004	1 474	8,91	6,26	0,53
2005	1 452	8,73	6,33	0,54
2006	1 462	8,74	6,07	0,52
2007	1 553	9,25	6,41	0,55
2008	1 667	9,89	6,88	0,60
2009	1 836	10,86	7,43	0,64
2010	1 891	11,11	7,52	0,65
2011	1 792	10,52	7,04	0,60
2012	1 891	11,09	7,32	0,63
2013	1 993	11,69	7,57	0,66

Tabela 66.
Zapadalność wśród mężczyzn w wieku od 15 roku życia na raka nerki w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	2 081	14,03	13,12	1,13
2000	2 141	14,30	13,35	1,16
2001	2 097	13,89	12,80	1,11
2002	2 169	14,48	13,16	1,13
2003	2 248	14,92	13,35	1,16
2004	2 126	14,02	12,42	1,05
2005	2 237	14,68	12,84	1,11

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
2006	2 264	14,79	12,86	1,10
2007	2 291	14,91	12,66	1,07
2008	2 444	15,87	13,42	1,16
2009	2 717	17,60	14,62	1,28
2010	2 718	17,38	14,27	1,25
2011	2 679	17,11	13,77	1,19
2012	2 892	18,45	14,66	1,29
2013	3 085	19,69	15,22	1,32

A.1.3. Śmiertelność

Podobnie jak w przypadku zachorowalności na raka nerki, w odnalezionych badaniach, dane o śmiertelności pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów [8] (Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 67.
Śmiertelność wśród kobiet z rakiem nerki w wieku od 15 roku życia w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	753	4,68	3,23	0,27
2000	836	5,14	3,46	0,30
2001	882	5,38	3,62	0,31
2002	879	5,38	3,47	0,28
2003	916	5,57	3,53	0,30
2004	892	5,39	3,34	0,27
2005	899	5,40	3,18	0,25
2006	882	5,28	3,18	0,26
2007	931	5,54	3,21	0,26
2008	988	5,86	3,28	0,26
2009	980	5,80	3,31	0,27
2010	951	5,59	3,04	0,24
2011	996	5,85	3,22	0,27
2012	1 005	5,89	3,09	0,25
2013	972	5,70	3,00	0,25

Tabela 68.

Śmiertelność wśród mężczyzn z rakiem nerki w wieku od 15 roku życia w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
1999	1 333	8,99	8,36	0,71
2000	1 409	9,41	8,66	0,76
2001	1 388	9,19	8,36	0,74
2002	1 480	9,88	8,77	0,76
2003	1 456	9,66	8,59	0,74
2004	1 476	9,74	8,43	0,70
2005	1 487	9,76	8,40	0,70
2006	1 552	10,14	8,49	0,72
2007	1 519	9,89	8,27	0,71
2008	1 572	10,21	8,34	0,69
2009	1 550	10,04	7,98	0,65
2010	1 573	10,06	7,87	0,65
2011	1 546	9,87	7,56	0,63
2012	1 603	10,23	7,79	0,66
2013	1 608	10,26	7,51	0,64

A.1.4. Przeżycie względne pacjentów z rakiem nerki

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury poszukiwano również danych dotyczących przeżycia pacjentów z rakiem nerki. Badanie Damhuis 1998 [45] prezentowało dane z drugiej edycji rejestru *European Cancer Registry* (EUROCARE) [46], w której w rejestrze zestawiono dane dotyczące pacjentów z nowotworem z 17 państw europejskich w okresie 1985-1989, w tym z Polski. Publikacja De Angelis 2014 [47] przedstawiała wyniki badania EUROCARE-5, obejmującego pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000–2007. W Dodatkowo odnaleziono 4 publikacje raportujące przeżycie wśród pacjentów z rakiem nerki w trzech polskich ośrodkach – krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (Pawlega 1990 [48], Pawlega 1990 [49]), Oddziale Urologicznym Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzylesiu (Brykalska 1967 [50]) oraz Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy (Zarzycka 1998 [51]).

Zebrane dane z powyższych badań przedstawiono w tabeli (Tabela 69).

Tabela 69.
Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
Damhuis 1998 [45]	1985-1989	EUROCARE II	609	5-letnie przeżycie względne	33,0%
De Angelis 2014 [47]	2000-2007	EUROCARE-5	–	5-letnie przeżycie względne	55,1%
Pawlega 1990 [48]	1979-1981	Rejestr szpitalny krakowskiego Oddziału Centrum Onkologii (COOK)	76	5-letnie obserwowane przeżycie	27,6%
Pawlega 1990 [13]	1982-1983	Rejestr szpitalny krakowskiego Oddziału Centrum Onkologii (COOK) – populacja wiejska	35	5-letnie obserwowane przeżycie	19,6%
				5-letnie przeżycie względne	24,1%
Brykalska 1967 [14]	1956-1966	Oddział Urologiczny Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie-Międzylesiu	11 ^a	5-letnie przeżycie	27,3%
Zarzycka 1998 [51]	1985-1995	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy	399	5-letnie przeżycie	26,0%
KRN [52]	2000-2002	Krajowy Rejestr Nowotworów	–	5-letnie przeżycie względne	54,0%
	2003-2005		–	5-letnie przeżycie względne	57,8%

a) z wykluczeniem żyjących pacjentów, u których okres obserwacji był mniejszy niż 5 lat

Przedstawione wskaźniki przeżycia 5-letniego kształtują się w większości przypadków w granicach 24-58%. Rozbieżności mogą wynikać z różnych okresów uwzględnionych badań. Dane KRN [52] (2000–2005) i EUROCARE-5 [47] (2000–2007) wskazują na większy odsetek 5-letnich przeżyć niż starsze publikacje, co może być spowodowane zwiększonym dostępem do skutecznych terapii.

Badanie Dębiński 2013 [53] obejmowało 133 pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy w latach 1995-2006 przeszli zabieg całkowitej lub częściowej nefrektomii w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej we Wrocławiu. Badani zostali podzieleni na trzy grupy: pacjentów bez przerzutów (grupa I), pacjentów z przerzutami w trakcie okresu obserwacji (grupa II) oraz pacjentów z przerzutami zdiagnozowanymi przed operacją (grupa III). Mediana okresu obserwacji wynosiła 63,3 miesiące. W tabeli poniżej (Tabela 70) przedstawiono 5- i 10-letnie przeżycie pacjentów w każdej z grup.

Tabela 70.
Przeżycie 5- i 10-letnie pacjentów z rakiem nerki z badania Dębiński 2013

	Liczba pacjentów	5-letnie przeżycie	10-letnie przeżycie
Grupa I (pacjenci bez przerzutów)	77	96,4%	86,5%
Grupa II (pacjenci z przerzutami w trakcie okresu obserwacji)	20	34,1%	16,8%
Grupa III (pacjenci z przerzutami zdiagnozowanymi przed operacją)	36	11,9%	1,6%

A.1.5. Parametry do oszacowania populacji docelowej

W wykonanym przeglądzie literatury poszukiwano następujących parametrów niezbędnych do oszacowania populacji docelowej:

- odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym wśród pacjentów z rakiem nerki;
- odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym (lub przeważającym komponentem jasnokomórkowym);
- odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym;
- rozkład pacjentów według skali rokowania MSKCC.

A.1.5.1 Odsetek chorych z rakiem nerkowokomórkowym

W przeprowadzonym przeglądzie literatury nie odnaleziono polskich danych dotyczących częstości występowania raka nerkowokomórkowego wśród pacjentów z rakiem nerki. W tabeli poniżej (Tabela 71) zestawiono odnalezione w tekstach publikacji odsetki chorych z rakiem nerkowokomórkowym, które podano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. Na ich podstawie można wnioskować iż rak nerkowokomórkowy stanowi 75–90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki.

Tabela 71.
Odsetek chorych na nerkowokomórkowego raka nerki raportowany w odnalezionych badaniach

Źródło	Odsetek chorych
Borówka 2004 [54]	90%
Mieczkowski 2013 [55]	80-85%
Paradysz 2002 [39]	85%
Sosnowski 2011 [56]	90%
Urban 2007 [57]	90%
Dembowski 2000 [58]	90%
Wojcieszak 2014 [59]	90%
Vrdolijak 2015 [60]	90%
Massard 2010 [61]	75%
Heck 2010 [62]	80%
Musiał 2002 [63]	90%
Młot 2012 [64]	85%
Borzym-Kluczyk 2012 [65]	85%

A.1.5.2 Odsetek chorych z rakiem jasnokomórkowym

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 11 badań raportujących odsetek pacjentów z jasnokomórkowym lub z mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem

jasnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem nerki w Polsce (Tabela 72). Przedstawione odsetki kształtują się w granicach 60-100%. Taka rozbieżność danych może być spowodowana różną metodyką przeprowadzonych badań oraz możliwością uwzględnienia w obliczeniach oprócz złośliwych nowotworów także guzów łagodnych,

Tabela 72.
Odsetek chorych na jasnokomórkowego raka wśród pacjentów z nowotworem złośliwym nerki w Polsce raportowany w odnalezionych badaniach

Źródło	Miejsce	Liczba pacjentów	Odsetek chorych
Rzepecka-Woźniak 2014 [66]	Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 1994-2008, materiały <i>postmortem</i>	55	60%
Wypychowska 2008 [67]	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu, 1991-1999	77	69%
Kozłowska 2008 [68]	Zakład Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński, 1997-2007, materiały <i>postmortem</i>	681	82%
Grabowski 2002 [69]	Klinika Urologii i Zakład Patologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, 1990-1997	317	87%
Bechcińska 1981 [70]	Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi, 1958-1979	123	89%
Tujakowski 2006 [71]	Centrum Onkologii w Bydgoszczy	18	89%
Wolski 2000 [72]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1999	251	90%
Szmit 2012 [33]	Zakład onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, 2004-2010	148	95%
Brandys 1994 [73]	Klinika Chemioterapii i Ambulatorium Chemioterapii Instytutu Onkologii w Krakowie, 1979-1991	139	96%
Zarzycka 1998 [51]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1995	399	98%
Leńko 1966 [74]	Klin ka Urologii. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, 1955-1965	23	100%

A.1.5.3 Odsetek chorych zaawansowanym rakiem nerki

Zdecydowana większość publikacji określająca odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym (w stadium IV) wśród pacjentów z rakiem nerki, podawała tę wartość w momencie diagnozy (Tabela 73). Nie odnaleziono wiarygodnych danych o częstości przerzutów wśród całkowitej populacji pacjentów z rakiem nerki.

Tabela 73.
Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym (stadium IV)	Uwagi
Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski [75]	dane na podstawie bazy KRN i NFZ	–	32%	odsetek w momencie diagnozy
Dębiński 2013 [53]	pacjenci jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy w latach 1995-2006 przeszli zabieg nefrektomii w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej we Wrocławiu	133	42%	odsetek pacjentów y przerzutami przed operacją lub w trakcie okresu obserwacji
Zarzycka 1998 [51]	Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 1985-1995	390	20%	odsetek w momencie diagnozy
Brzozowski 2005 [76]	Kliniki urologiczna i onkologiczna Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie	106	21%	odsetek w momencie diagnozy
Brzóška 208 [77]	nowotwory nerek wykryte na terenie północnej Wielkopolski w latach 1990-2002	676	21%	odsetek w momencie diagnozy

A.1.5.4 Rozkład pacjentów według skali MSKCC

W ramach przeszukania odnaleziono 2 badania podające rozkład pacjentów według skali MSKCC wśród polskich pacjentów – Szmit 2012 [33] oraz Tupikowski 2015 [34] (Tabela 74).. Publikacja Szmit 2012 [33] opisuje retrospektywne badanie przeprowadzone wśród 148 pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po wcześniejszej nefrektomii leczonych sorafenibem. Tupikowski 2015 [34] to otwarte badanie prospektywne II fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego interferonem i cyklofosfamidem u dorosłych pacjentów z metastatycznym jasnokomórkowym rakiem nerki. Rozkład pacjentów według skali MSKCC był bardzo zbliżony w obu badaniach (Tabela 74).

Tabela 74.
Rozkład pacjentów według skali MSKCC

	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z korzystnym rokowaniem	Odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem	Odsetek pacjentów z niekorzystnym rokowaniem
Szmit 2012 [33]	148	16,2%	66,9%	16,9%
Tupikowski 2015 [34]	30	16,7%	66,7%	16,7%

A.2. Badanie ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

