

# Niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

## Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

Uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

W celu oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu ograniczono uwzględniając odsetki chorych z typem urotelialnym i typem naciekającym błonę mięśniową, odsetki chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego i leczenia uzupełniającego (z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji) oraz odsetek chorych z PD-L1  $\geq 1\%$ . Poszczególne odsetki chorych przyjęto na podstawie danych literaturowych i opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym.

[Redacted content]

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników modelu bez dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Analiza objęła dwa warianty, tj. z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS; analiza podstawowa) i bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ). [REDACTED]

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi scenariusz podstawowy, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, a cena hurtowa brutto z uwzględnieniem RSS jest rzeczywistym kosztem ponoszonym przez płatnika (NFZ).

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe: rozkład przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu i placebo oraz powierzchnię ciała pacjentów.

[REDACTED]

## Wnioski

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

Dodatkowe wydatki budżetowe są spowodowane wyższym kosztem nowoczesnej terapii immunologicznej w porównaniu do braku leczenia (placebo), ze względu na ponoszone koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem leczenia, które nie są

uwzględniane w ramach scenariusza istniejącego. Brak alternatywnych opcji terapeutycznych w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych w Polsce (zgodnie z aktualną praktyką kliniczną) **jest powodem istnienia niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych w tej grupie chorych, na które odpowiedzią może być niwolumab** - terapia o udowodnionej w badaniu klinicznym, wyższej skuteczności, rekomendowana przez autorów najnowszych wytycznych, tj. *European Association of Urology* z 2022 r. (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022), *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022) oraz *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 r. (NCCN 2022). Tym samym rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## Słowa kluczowe

niwolumab, rak urotelialny naciekający błonę mięśniową, leczenie uzupełniające, analiza wpływu na budżet

# Spis treści

Streszczenie .....	3
Słowa kluczowe .....	6
Spis treści .....	7
Skróty i akronimy .....	10
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>12</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>14</b>
3.1 Źródła danych .....	14
3.2 Populacja .....	15
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	15
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	41
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	44
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	45
3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	46
3.3 Perspektywa analizy .....	47
3.4 Horyzont czasowy analizy .....	47
3.5 Scenariusze .....	48
3.5.1 Scenariusz istniejący .....	48
3.5.2 Scenariusz nowy .....	48
3.6 Opis modelu .....	49
3.6.1 Struktura modelu .....	49
3.6.2 Przejścia między stanami zdrowia .....	51
3.6.3 Analiza przeżycia .....	53
3.6.4 Populacja .....	67
3.6.5 Tablice trwania życia .....	68
3.6.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	68
3.6.7 Dalsze leczenie po wystąpieniu nawrotu choroby .....	69
3.7 Dawkowanie .....	70

3.8	Parametry kosztowe .....	71
3.8.1	Koszty zakupu leków .....	72
3.8.2	Koszty podania leków .....	72
3.8.3	Koszty monitorowania leczenia .....	73
3.8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	73
3.8.5	Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby) .....	75
3.8.6	Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) .....	76
3.9	Dyskontowanie.....	76
3.10	Podsumowanie założeń analizy.....	76
3.11	Walidacja modelu .....	78
3.12	Analiza wrażliwości .....	78
3.13	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków .....	80
<b>4</b>	<b>Wyniki analizy z RSS .....</b>	<b>81</b>
4.1	Wariant najbardziej prawdopodobny.....	81
4.2	Wariant minimalny .....	83
4.3	Wariant maksymalny .....	84
4.4	Analiza wrażliwości .....	86
<b>5</b>	<b>Wyniki analizy bez RSS.....</b>	<b>88</b>
5.1	Wariant najbardziej prawdopodobny.....	88
5.2	Wariant minimalny .....	90
5.3	Wariant maksymalny .....	91
5.4	Analiza wrażliwości .....	93
<b>6</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna .....</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne .....</b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>103</b>
11.1	Badanie ankietowe .....	103
	████████████████████ .....	105
11.3	Aspekty etyczne .....	107
11.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) .....	109
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>111</b>



Spis rycin .....	115
Piśmiennictwo .....	116

## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CIS	cisplatyna
GEM	gemcytabina
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i> )
KAR	karboplatyna
MVAC	metotreksat + winblastyna + doksorubicyna +cisplatyna
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIV	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

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

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	obserwacja (placebo)
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak finansowania ze środków publicznych niwolumabu w docelowej populacji chorych</li> </ul>
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych</li> </ul>
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją niwolumabu,</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>

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

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

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

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

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

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ).

Tab. 2. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	0,00	2 683,32
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	0,00	6 708,30

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca, zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Opdivo® w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), zwanej dalej ustawą o świadczeniach, nabędzie je w cenach hurtowych brutto nie wyższych niż przedstawione w poniższej tabeli.

[REDAKTED]						
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

## 3 Metodyka

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

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

### 3.1 Źródła danych

#### **Populacja docelowa dla niwolumabu i zużycie zasobów**

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową przyjęto liczbę nowych przypadków rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu na podstawie

danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych i opinii ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni niwolumabem w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

### **Dane kosztowe**

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

## **3.2 Populacja**

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

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

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

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

- **Zaawansowany czerniak:**  
Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
- **Leczenie uzupełniające czerniaka:**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

- **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):**  
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- **Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM):**  
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów
- **Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*):**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.  
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.  
Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.
- **Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*):**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.
- **Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN, ang. *squamous cell cancer of the head and neck*):**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- **Rak urotelialny:**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
- **Leczenie uzupełniające raka urotelialnego:**  
Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.
- **Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H):**  
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.



- Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC):**  
 Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ .  
 Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ .  
 Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.
- Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC):**  
 Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej.
- Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku:**  
 Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5$  (ChPL Opdivo).

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

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

### 3.2.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

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

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 602	Dane KRN

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 694	
2019	3 683	
2020	3 911	
2021	4 029	
2022	4 147	
2023	4 264	
2024	<b>4 382</b>	
2025	<b>4 499</b>	
		Prognoza

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 382 i 4 499.

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2024-2025 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2024	4 382	433	4 815
2025	4 499	445	4 944

Zgodnie z klasyfikacją oceny zaawansowania według TNM AJCC/IUAC (PTOK 2019 czerniak) przyjęto, że zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy może dotyczyć jedynie

stadiów III i IV. W oszacowaniu liczebności populacji kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego Opdivo® uwzględniono liczbę nowych zachorowań na czerniaka oraz chorych, którzy w momencie diagnozy nie będą kwalifikować się do leczenia, jednak rozwój choroby sprawi, że w późniejszym przebiegu choroby, chorzy ci będą spełniali kryteria.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]


### 3.2.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 382 i 4 499 (patrz rozdz. 3.2.1.1).

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnie - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2024-2025 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym - patrz tabela poniżej.

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

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnym	Czerniak łącznie
2024	4 382	433	4 815
2025	4 499	445	4 944




### 3.2.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

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

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	19 792	Dane KRN
2000	19 952	
2001	19 692	
2002	19 550	
2003	20 543	
2004	20 314	
2005	20 044	
2006	20 230	
2007	19 909	
2008	19 448	
2009	20 603	
2010	20 830	
2011	20 804	
2012	21 836	
2013	21 523	
2014	22 002	
2015	21 962	
2016	22 195	
2017	21 543	
2018	21 223	
2019	22 270	
2020	22 209	Prognoza
2021	22 339	
2022	22 469	
2023	22 600	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2024	22 730	
2025	22 861	

Prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 730 i 22 861.

**Niedrobnokomórkowy rak płuca (I linia)**

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

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

[Redacted Table]

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

[Redacted Table]

**Niedrobnokomórkowy rak płuca (II linia)**

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


--


--


**3.2.1.4 Złośliwy międzybłoniak opłucnej**

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

**Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.**

Rok	Liczba chorych
1999	132
2000	111
2001	131
2002	136
2003	178

Rok	Liczba chorych
2004	182
2005	178
2006	195
2007	213
2008	189
2009	255
2010	266
2011	260
2012	299
2013	326
2014	297
2015	320
2016	317
2017	326
2018	272
2019	336

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach analizy (2024-2025) równą 336 chorych (dane KRN za 2019 r.).

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.2.1.5 Rak nerkowokomórkowy

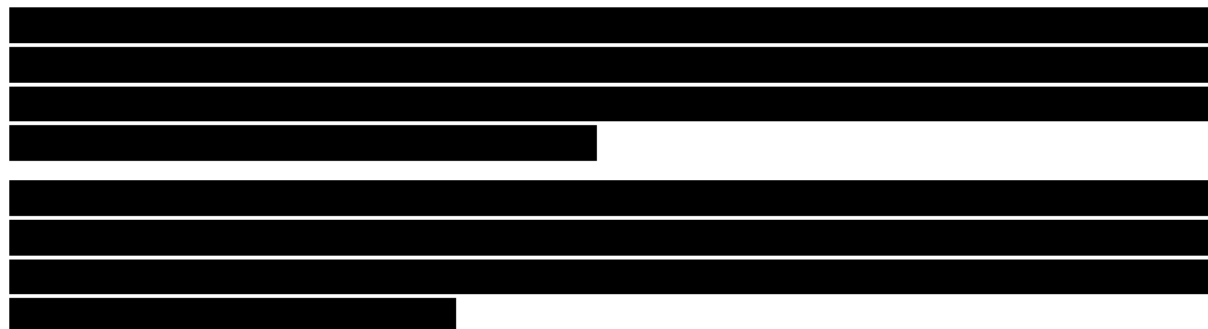
W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 18. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	3 459	Dane KRN
2000	3 580	
2001	3 526	
2002	3 594	
2003	3 753	
2004	3 600	
2005	3 689	
2006	3 726	
2007	3 844	
2008	4 111	
2009	4 553	
2010	4 607	
2011	4 471	
2012	4 783	
2013	5 078	
2014	4 862	
2015	5 029	
2016	5 080	
2017	5 175	
2018	5 178	
2019	5 162	
2020	5 462	Prognoza
2021	5 565	
2022	5 668	
2023	5 771	
2024	5 874	
2025	5 978	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 874 i 5 978.





### 3.2.1.6 Chłoniak Hodgkina

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

Dane NFZ dotyczą chorych, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (JGP S21; Statystyki NFZ), przy założeniu, że 13% przeszczepów wykonywanych jest u chorych z chłoniakiem Hodgkina (na podstawie danych z 2020 r. raportowanych przez Poltransplant).

Tab. 20. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
2021	111	-
2020	133	127
2019	131	112
2018	123	125
2017	119	121
2016	103	111
2015	116	104
2014	109	94

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

Tab. 21. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
2021	93	-
2020	112	127
2019	110	130
2018	103	144
2017	100	139
2016	87	128
2015	97	120
2014	92	108

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.2.1.7 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut

w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

**Tab. 23. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.**

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 873	Dane KRN
2000	5 982	
2001	5 684	
2002	5 589	
2003	5 858	
2004	5 700	
2005	6 000	
2006	5 784	
2007	5 880	
2008	6 088	
2009	6 225	
2010	6 136	
2011	6 078	
2012	6 422	
2013	6 474	
2014	6 891	
2015	7 222	
2016	6 844	
2017	6 670	
2018	6 435	
2019	6 557	
2020	6 866	Prognoza
2021	6 926	
2022	6 985	
2023	7 045	
2024	7 105	
2025	7 165	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 7 105 i 7 165.



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

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

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

### 3.2.1.8 Rak urotelialny

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

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

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zgonów na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

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

**Tab. 25. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.**

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	2 477	Dane KRN
2000	2 493	
2001	2 506	
2002	2 584	
2003	2 806	
2004	2 795	
2005	2 744	
2006	2 806	
2007	2 988	
2008	3 007	
2009	3 145	
2010	3 111	
2011	3 237	
2012	3 224	
2013	3 416	
2014	3 423	
2015	3 805	
2016	3 823	
2017	3 955	
2018	3 973	
2019	4 147	
2020	4 079	Prognoza
2021	4 162	
2022	4 245	
2023	4 328	
2024	<b>4 411</b>	
2025	<b>4 494</b>	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 411 i 4 494.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 3.2.1.9 Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Populację wszystkich pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach leczenia uzupełniającego, przedstawiono w rozdz. 3.2.2.

### 3.2.1.10 Rak jelita grubego

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



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

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

**Tab. 28. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.**

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	10 798	Dane KRN
2000	11 129	
2001	11 750	
2002	11 968	
2003	12 917	
2004	12 876	
2005	13 700	
2006	13 624	
2007	14 244	
2008	14 442	
2009	15 003	
2010	15 568	
2011	15 926	
2012	16 719	
2013	17 180	
2014	17 742	
2015	18 127	
2016	18 311	
2017	18 023	
2018	18 404	
2019	18 230	
2020	19 618	Prognoza
2021	20 031	
2022	20 443	
2023	20 856	
2024	<b>21 268</b>	
2025	<b>21 681</b>	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C1-C20) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 268 i 21 681.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.2.1.11 Rak przetyku

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przelyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

**Tab. 30. Oszacowania liczby chorych z rakiem przelyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.**

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 268	Dane KRN
2000	1 262	
2001	1 251	
2002	1 288	
2003	1 300	
2004	1 365	
2005	1 260	
2006	1 224	
2007	1 253	
2008	1 138	
2009	1 275	
2010	1 172	
2011	1 273	
2012	1 421	
2013	1 348	
2014	1 344	
2015	1 411	
2016	1 489	
2017	1 403	
2018	1 468	
2019	1 470	
2020	1 434	Prognoza
2021	1 444	
2022	1 455	
2023	1 465	
2024	<b>1 476</b>	
2025	<b>1 486</b>	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przelyku (ICD-10: C15) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 1 476 i 1 486.

[REDACTED]

**Rak przetyku (I linia)**

[REDACTED]

[REDACTED]

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

**Rak przetyku (II linia)**

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

### 3.2.1.12 Leczenie uzupełniające raka przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.2.1.13 Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przetyku (ICD-10: C15) oraz raka żołądka (ICD-10: C16) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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



Tab. 35. Oszacowania liczby chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 867	Dane KRN
2000	5 842	
2001	5 492	
2002	5 349	
2003	5 545	
2004	5 436	
2005	5 181	
2006	5 317	
2007	5 246	
2008	5 104	
2009	5 164	
2010	5 276	
2011	5 368	
2012	5 439	
2013	5 401	
2014	5 536	
2015	5 463	
2016	5 395	
2017	5 214	
2018	5 106	
2019	5 100	
2020	5 302	Prognoza
2021	5 263	
2022	5 230	
2023	5 203	
2024	5 201	
2025	5 217	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 5 201 i 5 217.

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

### 3.2.1.14 Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

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



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

### 3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego. Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) stosowane jest po chirurgicznym wycięciu zmiany, w tym przypadku po radykalnej resekcji MIUC.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu<sup>1</sup> (ICD-10: C65-67) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 38. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 705	Dane KRN
2000	5 085	
2001	4 716	
2002	4 957	
2003	5 190	
2004	5 331	

<sup>1</sup> W badaniu klinicznym CheckMate 274, na podstawie którego zarejestrowano nivolumab w analizowanym wskazaniu, uwzględniono chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2005	5 432	
2006	5 283	
2007	5 651	
2008	6 072	
2009	6 375	
2010	6 612	
2011	6 424	
2012	6 941	
2013	7 305	
2014	7 081	
2015	7 310	
2016	7 556	
2017	7 713	
2018	7 995	
2019	7 801	
2020	8 197	
2021	8 373	
2022	8 549	
2023	8 724	
2024	<b>8 900</b>	
2025	<b>9 076</b>	Proгноza

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 8 900 i 9 076.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

- B. 6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34),
- B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64),
- B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32),
- B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10 C15-16),
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B. 100. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych leczonych niwolumabem w 2021 r. w ramach powyższych programów lekowych zgodnie z danymi NFZ (Statystyki NFZ).

Tab. 40. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych

Program lekowy	Liczba pacjentów
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)	[REDACTED]
Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)	[REDACTED]
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).	[REDACTED]
Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10 C15-16)*	[REDACTED]
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)	[REDACTED]
Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)	[REDACTED]
<b>SUMA</b>	[REDACTED]

bd - brak danych; \*niwolumab w leczeniu zaawansowanego raka przetyku finansowany jest w programie lekowym B.58 od listopada 2022 r. stąd nie ma danych dotyczących liczby chorych w tym programie.

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy [Redacted]

### 3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 42. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	Zaawansowany czerniak	■	■	Rozdz. 3.2.1
	Leczenie uzupełniające czerniaka	■	■	
	NDRP (I linia)	■	■	
	NDRP (II linia)	■	■	
	Złośliwy międzybłoniak optucnej	■	■	
	Rak nerki (I linia)	■	■	
	Rak nerki (II linia)	■	■	
	Chłoniak Hodgkina	■	■	
	Rak głowy i szyi	■	■	
	Rak urotelialny	■	■	
	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego	■	■	
	Rak jelita grubego	■	■	
	Rak przetyku (I linia)	■	■	
	Rak przetyku (II linia)	■	■	
	Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego	■	■	
Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku	■	■		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		■	■	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■		Rozdz. 3.2.2
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa		■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny		■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny		■	■	Rozdz. 3.2.4

### 3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

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

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

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 274 w subpopulacji chorych z PD-L1  $\geq$  1% wyniosła 65,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

### 3.4 Horyzont czasowy analizy

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której

szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

## 3.5 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

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

W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

### 3.5.1 Scenariusz istniejący

**Scenariusz istniejący** leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego, zdefiniowano jako obserwacja (brak aktywnego leczenia; placebo).

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

### 3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.



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

## 3.6 Opis modelu

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

Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową.

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

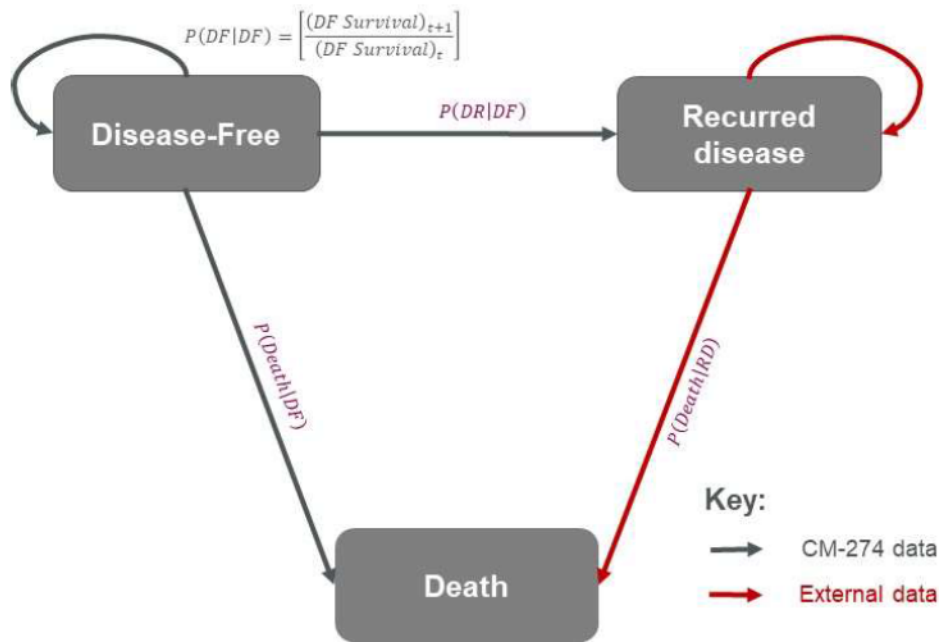
### 3.6.1 Struktura modelu

Struktura modelu składa się z 3 głównych stanów zdrowia:

- **DF:** stanu wolnego od choroby (ang. *disease-free*);
- **RD:** nawrotu choroby (ang. *recurred disease*) - stan obejmujący pacjentów, u których wystąpił nawrót lokalny (ang. *local recurrence*, LR) lub nawrót odległy (ang. *distant recurrence*, DR);
- **zgonu.**

Na Ryc. 1 przedstawiono strukturę modelu z 3 stanami zdrowia.

Ryc. 1. Struktura modelu Markowa z 3 stanami zdrowia.



Strzałki reprezentują możliwe prawdopodobieństwo przejść w modelu semi-Markowa; zgon jest stanem pochłaniającym.  $P(DF|DF)$  - prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od choroby;  $P(RD|DF)$  - prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wolnego od choroby do stanu nawrotu choroby;  $P(Death|DF)$  - prawdopodobieństwo zgonu w stanie wolnym od progresji. DF - stan wolny od choroby.

Liczebność pacjentów będących w każdym stanie zdrowia modelu zaczerpnięto z procesu Markowa z użyciem prawdopodobieństw przejść opisanych poniżej:

- odsetek pacjentów pozostających w stanie zdrowia wolnym od choroby oszacowano na podstawie przeżycia wolnego od choroby obliczonego przy użyciu danych na poziomie pacjentów (PLD) z badania CheckMate 274 (patrz rozdz. 3.6.2.1);
- prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od choroby oszacowano, obliczając ryzyko opuszczenia stanu wolnego od choroby na podstawie punktu końcowego przeżycie wolne od choroby;
- ryzyko opuszczenia stanu wolnego od choroby rozdzielono dodatkowo na nawrót choroby i zgon w oparciu o obserwowaną całkowitą liczbę pierwszych zdarzeń w badaniu CheckMate 274 (patrz rozdz. 3.6.2.1);
- pacjenci pozostający w stanie wolnym od choroby w 5 roku i kolejnych latach uważani są za wyleczonych, tj. bez ryzyka nawrotu, ale z ryzykiem zgonu modelowanym w oparciu o śmiertelność w ogólnej populacji zaczerpniętej z danych z polskich tabel trwania życia (patrz rozdz. 3.6.3.1);
- prawdopodobieństwo przejścia w stanie nawrotu choroby pochodzi z danych dotyczących przeżycia z zewnętrznych źródeł dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego poprzez zastosowanie rozkładu wykładniczego do danych dla całkowitego przeżycia dla leczenia pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.6.3.4);

Obliczenia prawdopodobieństwa przejść między różnymi stanami zdrowia opisano w rozdz. 3.6.2.

W modelu kosztów-efektywności w stanie zdrowia „nawrót choroby”, oceniany jest rodzaj nawrotu, tj. kombinacja: nawrót lokalny/odległy i nawrót urotelialny/nieurotelialny przy założeniu, że nawrót podlega leczeniu farmakologicznemu (chemioterapii). W modelu rozdzielono koszty lokalnego nawrotu urotelialnego (który może być leczony za pomocą chirurgicznej resekcji lub radioterapii), od innych nawrotów (nieurotelialnych lub odległych), które mogą być leczone farmakologicznie.

Nie rozważano bardziej konwencjonalnego modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM) z 3 stanami zdrowia ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania CheckMate 274. Co więcej, model podzielonego przeżycia wymagałby mocnych założeń dotyczących związku między przeżyciem wolnym od choroby, a przeżyciem wolnym od odległej wznowy i przeżyciem całkowitym, podczas gdy model Markowa charakteryzuje większą jednoznaczność i transparentność w zakresie założeń, przez co oferuje większą elastyczność w zakresie analiz wrażliwości.

### 3.6.2 Przejścia między stanami zdrowia

W 3-stanowym modelu wykorzystanym w niniejszej analizie modelowano przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia: DF, RD i zgon.

#### 3.6.2.1 Przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby (DF)

Krzywe DFS informują o prawdopodobieństwie pozostania pacjentów w stanie DF, podczas gdy wszyscy pozostali pacjenci przechodzą ze stanu DF do stanu RD lub zgon. Ze względu na brak danych OS lub innych wskaźników dokładnego czasu zdarzeń zgonu z badania CheckMate 274, przyjęto założenie o podziale przejście ze stanu DF na inne stany zdrowia (RD i zgon). Ponadto w badaniu w CheckMate 274 analizowano czas do nawrotu zdefiniowany jako czas między datą randomizacji, a datą pierwszego nawrotu (lokalny nawrót urotelialny, lokalny nawrót nieurotelialny lub nawrót odległy) lub zgonu z powodu choroby (rak urotelialny), w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Zamiast krzywych Kaplana-Meiera analizowano skumulowaną częstość występowania. W związku z tym pełny podział każdego pojedynczego zdarzenia DFS według nawrotu lub zgonu nie był możliwy. Podział zdarzeń DFS jest jednak dostępny w całym okresie obserwacji (██████████), który wykorzystano do oszacowania przejścia ze stanu zdrowia DF do stanu RD i zgonu.

Przejścia ze stanu DF uzyskuje się zatem z modelowanej krzywej DFS, do której stosuje się względne proporcje zdarzeń (%RD [%LR+%DR] i %zgonu) w celu oszacowania odsetka pacjentów przechodzących do tych stanów zdrowia.

W ██████████ przedstawia dane dotyczące liczb pierwszych zdarzeń (nawrotów i zgonów) z krzywych DFS zaobserwowanych w badaniu CheckMate 274 zarówno w grupie niwolumabu, jak i placebo, w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq$ 1% (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem). W analizie podstawowej do oszacowania przejść ze stanu DF wykorzystano rozkład pierwszych zdarzeń na podstawie danych z obu ramiona. Rozkład pierwszych zdarzeń oszacowano przy użyciu metodologii podanej poniżej:

- odsetek nawrotów: obliczany jako całkowita liczba nawrotów w stosunku do wszystkich zdarzeń DFS

$$(\% \text{ z } RD_{CM274}) = \frac{\text{Nawrót (LR lub DR) na podstawie zdarzeń DFS}}{\text{całkowita liczba zdarzeń DFS}} = 92,2\%$$

- odsetek zgonów: obliczany jako zgonów z krzywej DFS w stosunku do wszystkich zdarzeń DFS

$$(\% \text{ zgonów}_{CM-274}) = \frac{\text{zgon na podstawie zdarzeń DFS}}{\text{całkowita liczba zdarzeń DFS}} = 7,8\%$$

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

Rozkład pierwszych zdarzeń specyficzny dla ramion leczenia ma ograniczony wpływ na wyniki, w związku z czym nie został uwzględniony w ramach niniejszej analizy.

Ponadto, przyjęto założenie, że rozkład pierwszych nawracających zdarzeń jest stały do 5 lat, po czym pacjenci nie są już zagrożeni nawrotem, a jedynie narażeni na zgon, zgodnie z założeniem śmiertelności ogólnej.

Założenie stałych odsetków w czasie jest dodatkowo wspierane przez pierwsze zdarzenia nawrotów z danych pochodzących z badania klinicznych po podzieleniu na 6-miesięczne okresy (patrz [REDACTED]), połączone z dwóch ramion badania w celu zwiększenia wielkości próby i wiarygodności danych. Dane powyżej 2 lat są ograniczone, z bardzo małą liczbą zdarzeń DFS, które nie są uważane za odpowiednie do informowania o stosowności stałej wagi między nawrotem, a zgonem jako zdarzeń DFS w czasie. Wpływ założenia o stałej wadze jest ponadto zmniejszany z czasem, ponieważ większość zdarzeń DFS miała miejsce w ciągu pierwszych 2 lat, co można obserwować na krzywych KM DFS z badania CheckMate 274. Odsetki 6-miesięczne przedstawione w poniższej dotyczą populacji ITT, ponieważ dane dla subpopulacji PD-L1 $\geq$ 1% są ograniczone.

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

### 3.6.2.2 Przeżycie w stanie po nawrocie choroby (RD)

W przypadku gdy pacjenci doświadczają nawrotu i przechodzą do stanu „nawrót choroby”, założono, że wystąpienie zgonu jest zależne od wystąpienia nawrotu choroby. Biorąc pod uwagę brak dostępnych danych źródłowych w badaniu CheckMate 274 dla omawianych przejść, do modelowania zdarzeń zgonu po nawrocie wykorzystano dane literaturowe pochodzące z systematycznego przeglądu literatury, w populacji pacjentów w pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego po radykalnej cystectomii.

W stanie RD szacowano przeżycie specyficzne dla każdego przyjętego leczenia po nawrocie choroby, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną (ze względu na przyjęte w analizie leczenie po nawrocie choroby; patrz rozdz. 3.6.7). Każdej krzywej przeżycia specyficznego dla leczenia przypisano następnie wagę lub udział w celu poinformowania o jej wpływie na całkowite przeżycie po nawrocie w modelu. Udział każdego leczenia określono na podstawie opinii ekspertów (patrz rozdz. 3.6.7).

Dane dotyczące przeżycia dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania Bellmunt 2012. W przypadku MVAC przyjęto, że jest on stosowany w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, a jego skuteczność przyjęto na podstawie porównania MVAC vs GEM+CIS. W grupie pacjentów leczonych gemcytabiną w połączeniu z karboplatyną na podstawie badania De Santis 2012. Pomimo prawie w pełni dojrzałych danych dotyczących OS z wykorzystanych badań, konieczna była ekstrapolacja OS w celu dostosowania do horyzontu czasowego badania.

### 3.6.3 Analiza przeżycia

Dane wykorzystane w modelu ekonomicznym pochodzą z badania CheckMate 274. Minimalny okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z PD-L1 $\geq$ 1% dla ostatniej obserwacji wynosił 11,4 miesiąca, z medianą okresu obserwacji na poziomie 25,5 miesiąca i 22,4 miesiąca odpowiednio dla ramienia niwolumabu i placebo. Okres obserwacji w badaniu jest krótszy niż horyzont czasowy w analizie ekonomicznej (dożywotni - 30-letni horyzont czasowy).

W celu oszacowania skumulowanego przeżycia wolnego od choroby w 30-letnim horyzoncie czasowym, dostosowywano parametryczne krzywe przeżycia do danych z poziomu pacjentów z badania CheckMate 274 (subpopulacja chorych z PD-L1  $\geq$ 1%) oraz wykorzystano je do ekstrapolacji przeżycia ponad okres obserwacji w badaniu. Proces dostosowywania parametrycznych krzywych przeżycia do danych z poziomu pacjentów był zgodny z metodologią *Decision Support Unit (DSU) National Institute for Health and Care Excellence* (NICE DSU 2020, Latimer 2013).

W celu określenia najlepiej dopasowanych krzywych do przeżycia wolnego od choroby w modelu wykorzystano następujący proces:

1. Testowanie założenia o proporcjonalności efektów - ocena wykresów log-skumulowanych ryzyk, log-skumulowanych szans i standaryzowanych normalnych krzywych, w celu określenia, czy dane dla populacji PD-L1 $\geq$ 1% z badania CheckMate 274 wskazują na proporcjonalne efekty; oceny dokonano, testując istotność testu korelacji Grambsch-Therneau między resztami Schoenfelda i funkcją logarytmu czasu oraz poprzez wizualną ocenę, w celu określenia, czy krzywe przeżycia dla ramion niwolumabu i placebo były równoległe;

2. W przypadkach, gdy nie utrzymały się proporcjonalne efekty, dla każdego leczenia rozważano niezależne standardowe parametryczne modele oraz modele oparte na krzywych sklejanych;
3. W obrębie różnych parametrycznych rozkładów przeżycia oceniano dopasowanie według kryterium informacyjnego Akaikiego (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) w celu zidentyfikowania najlepiej dopasowanego modelu przeżycia, gdzie niższe wartości wskazywały na lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych;
4. Końcowy wybór parametrycznego rozkładu przeżycia do użycia w modelu analizy podstawowej opierał się na:
  - a. Uzyskaniu przez najlepiej dopasowane modele przeżycia najniższych wyników AIC i BIC w ramach oceny dopasowania (w porównaniu z danymi KM z badania CheckMate 274);
  - b. Wizualnej ocenie dopasowania modelu (w porównaniu z danymi KM z badania CheckMate 274);
  - c. Porównaniu ryzyka z ekstrapolowanymi modelami oraz ryzyka obserwowanego w badaniu CheckMate 274 pod kątem dalszej selekcji krzywej i zapewnienia zrównania z założeniami wyjściowej śmiertelności (tj. w celu oceny, na ile ryzyko parametrycznych modeli przeżycia pokrywa się z przecięciem/zbliżeniem się do obserwowanych danych ryzyka śmiertelności w 60 miesiącu);
  - d. Klinicznej wiarygodności ekstrapolacji przeżycia z badania CheckMate 274.

Analizę przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania FlexSurv R i modelowano z użyciem funkcji FlexSurvReg. Odsetki pacjentów opuszczających stan zdrowia wolny od choroby w każdym cyklu modelu z 3 stanami zdrowia do 5 roku (tj. podczas okresu obserwacji badania i po jego zakończeniu) opierają się na krzywych dla przeżycia wolnego od choroby. Szacowano różne krzywe przeżycia poprzez dostosowanie standardowych modeli parametrycznych do danych dla przeżycia wolnego od choroby obserwowanych w badaniu CheckMate 274 (patrz rozdz. 3.6.3.1).

W oparciu o analizy przeżycia oszacowano wymienione niżej parametry, które następnie posłużyły jako źródło danych dla przejść między stanami zdrowia:

- przeżycie wolne od choroby (DFS) (patrz rozdz. 3.6.3.1): wykorzystane do oszacowania odsetka pacjentów pozostających w stanie DF (bez żadnego nawrotu i zgonu) dla każdego cyklu modelu;
- przeżycie po nawrocie (ang. *post-recurrence survival*, PRS) dla terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (patrz rozdz. 3.6.3.4): wykorzystane do oszacowania przejść ze stanu „nawrót choroby” do stanu „zgon”.

Dla przeżycia wolnego od choroby rozważano 7 standardowych modeli parametrycznych do ekstrapolacji danych z poziomu pacjentów dla wszystkich pacjentów (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniony gamma). Podejście modelowania i wybór krzywej do analizy podstawowej oparto na opisanych powyżej wytycznych NICE DSU.

W następnych podrozdziałach przedstawiono informacje o modelach przeżycia dla każdego z tych parametrów oraz walidację modeli przeżycia.

### 3.6.3.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS): populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Przeżycie wolne od choroby (DFS) zdefiniowano jako czas pomiędzy datą randomizacji, a datą pierwszego nawrotu (lokalnego urotelialnego, lokalnego nieurotelialnego lub odległego) lub zgonu (z dowolnej przyczyny), w zależności od tego, który stan wystąpi jako pierwszy.

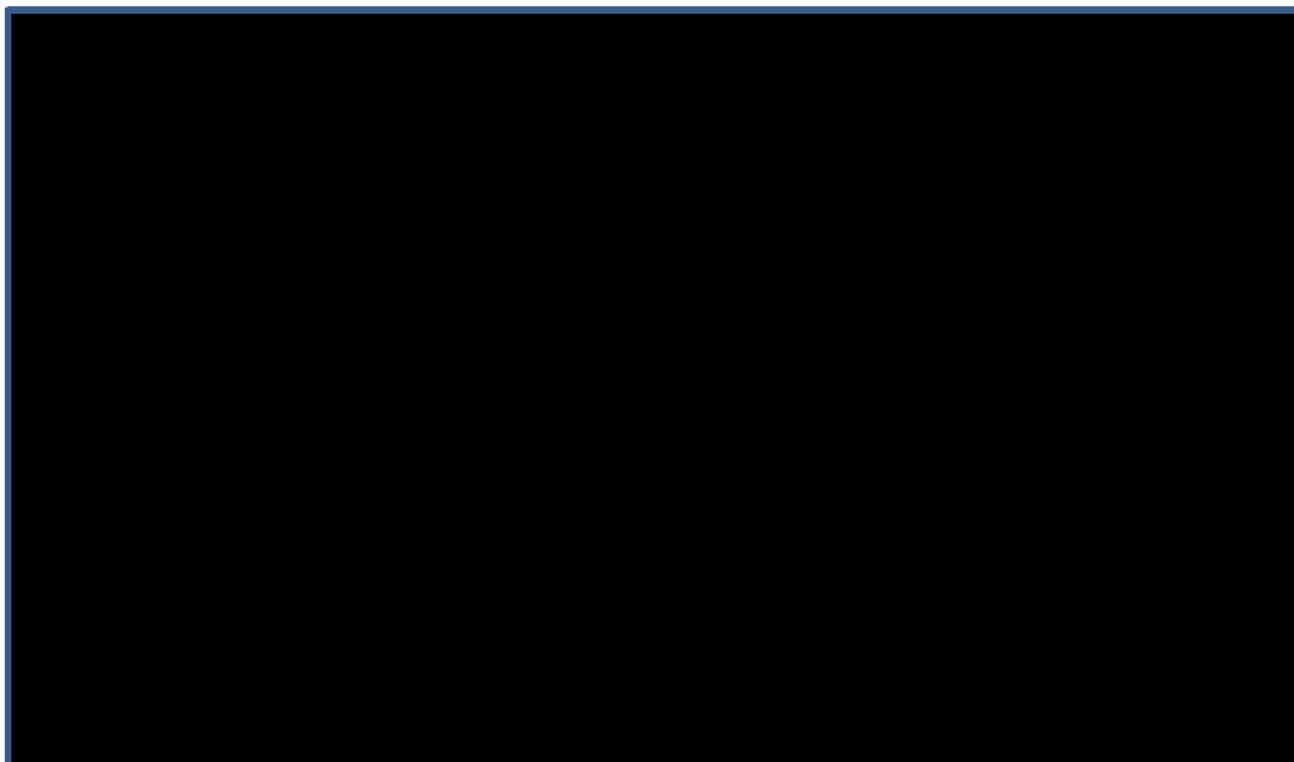
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby wymaga symulacji przeżycia wolnego od choroby w horyzoncie dożywotnym modelu. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla stanu wolnego od choroby wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby do stanu nawrotu choroby oraz zgonu.

Na Ryc. 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby dla populacji chorych z PD-L1  $\geq$ 1% dla niwolumabu i placebo. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby reprezentuje ostre skoki na krzywych co 3 miesiące do 12 miesiąca, co, ze względu na fakt, że zbiegają się one z ocenami stanu pacjentów w badaniu (co 3 miesiące), można uzasadnić protokołem badania.

Początkowy spadek w obydwu ramionach na wczesnym etapie obserwacji można wyjaśnić protokołem badania: pierwsza ocena guza miała miejsce w 3 miesiącu, w związku z czym skumulowana wznowa w pierwszych 3 miesiącach u pacjentów wysokiego ryzyka lub nieodpowiadających na leczenie została uchwycona w pierwszej ocenie. Spadek jest wyraźniejszy w grupie placebo, co wskazuje, że niwolumab może zapobiegać wczesnemu nawrotowi u pacjentów, którzy w innej sytuacji doświadczyliby wzrostu guza lub zgonu w wyniku choroby.

Splaszczenie krzywych wskazuje na niższe ryzyko wznowy lub zgonu wraz z upływem czasu, w jakim pacjent pozostaje w stanie wolnym od choroby, przy prawie całkowitym splaszczeniu od 2 roku.

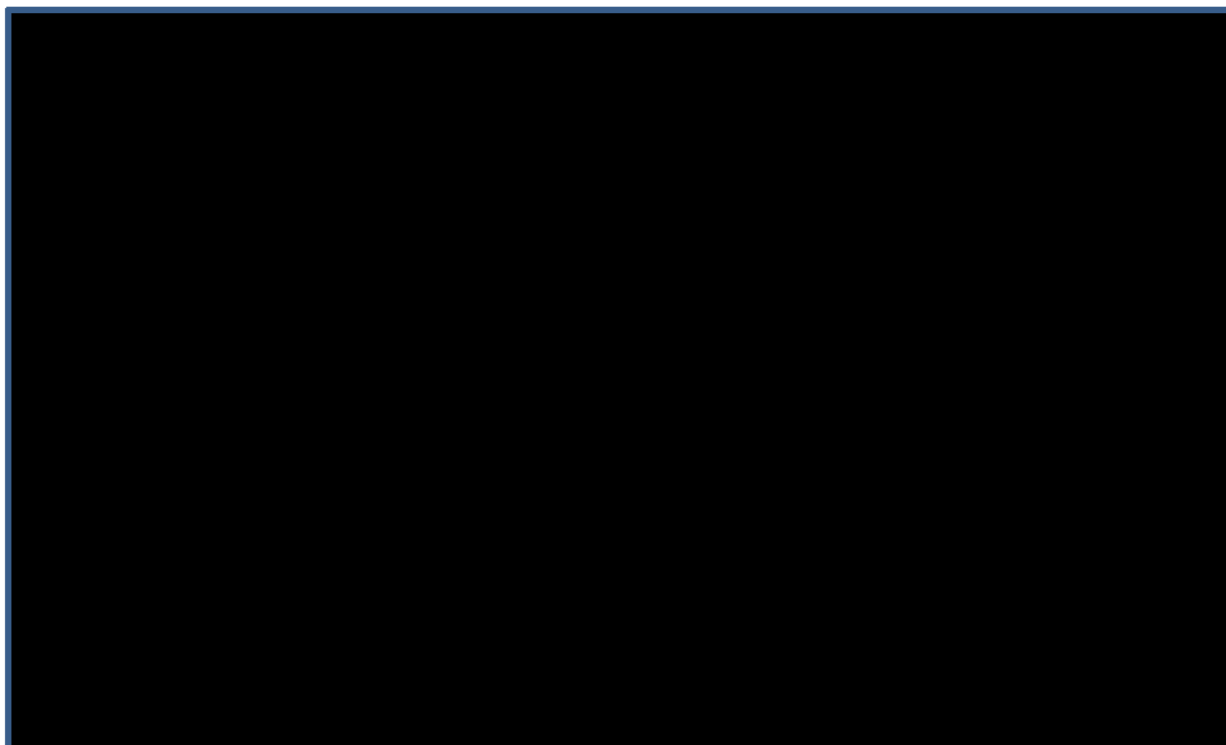
Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1% dla niwolumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania CheckMate 274.



Wizualna ocena wygładzonych podstawowych wykresów ryzyka dla ramion niwolumabu i placebo (Ryc. 3) sugeruje, że przeżycie wolne od choroby dla obu terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia wczesnego, pojedynczego punktu przegięcia korelującego z czasem pierwszej oceny guza oraz ze stabilizacją niskiego ryzyka, co sugeruje możliwą długoterminową remisję (tj. nadmiar ryzyka wynikający z choroby staje się nieistotny dla danych z końcowej części badania). Co więcej, porównanie wykresu wygładzonego ryzyka obu ramion badania CheckMate 274 przeprowadzono w stosunku do ogólnej populacji badania, którą skorygowano zgodnie z rozkładem początkowego wieku oraz płci pacjentów w badaniu CheckMate 274.



Ryc. 3. Wykres wygładzony ryzyka ramion badania CheckMate 274 (populacja PD-L1≥1%) i populacji ogólnej do 5 roku.



CM274 general pop - populacja ogólna w badaniu CM274.

Wygładzone wykresy ryzyka pokazują, że dane z badania przecinają ryzyka śmiertelności ogólnej około 40-50 miesięcy. Dlatego, przeżycie wolne od choroby oszacowano do 5 roku, dopasowując dane z badania za pomocą modeli ekstrapolacyjnych, po którym do predykcji przeżycia wolnego od choroby w dłuższym okresie dla pacjentów uznanych za będących w długoterminowej remisji zastosowano ryzyko dla śmiertelności ogólnej (polskie tablice życia skorygowane o wiek i płeć, dostosowane do populacji badania CheckMate 274).

Niniejszy podrozdział zawiera dane na temat analiz przeżycia dla przeżycia wolnego od choroby oraz dane dotyczące podejścia do ekstrapolacji i modeli rozważanych pod kątem wykorzystania w modelu kosztów-efektywności (zgodnie z wytycznymi NICE).

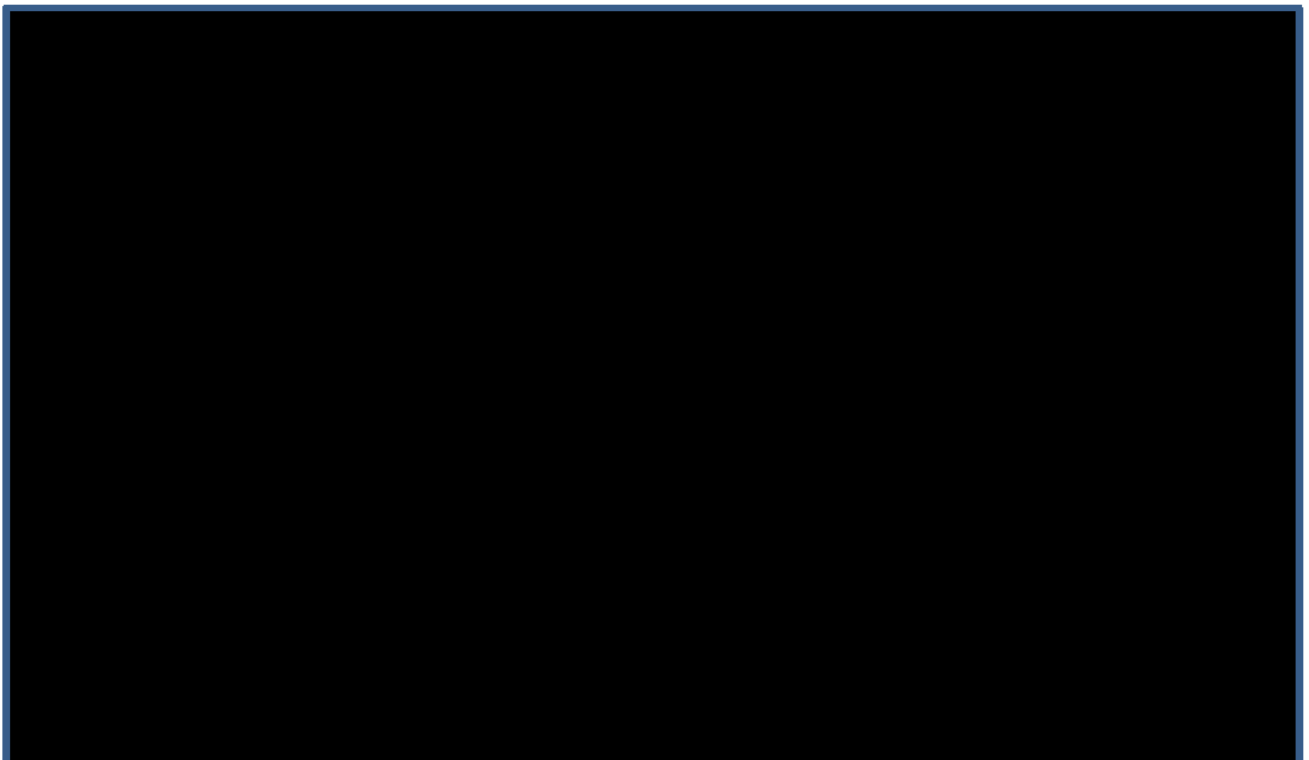
#### **Ocena założenia proporcjonalności ryzyk**

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia w czasie przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego ryzyka od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Skumulowane wykresy ryzyka (Ryc. 4) były równoległe w czasie. W wyniku wizualnej oceny wykresu reszt Schoenfelda (Ryc. 5) wykazano proporcjonalność reprezentującą trend spadkowy w czasie. Na podstawie testu korelacji Grambsch-Therneau między resztami Schoenfelda, a funkcją logarymiczną czasu nie można odrzucić założenia o proporcjonalności ryzyk ( $p=0,25$ ). W takiej sytuacji odpowiedni jest model, w którym leczenie niwolumabem uznane jest za współzmienną (model zależny), dlatego preferowane są zależne modele przeżycia dopasowywane do każdego ramienia badania.

Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 5. Wykres reszt Shoenfelda dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



### 3.6.3.2 Przeżycie wolne od choroby - standardowe modele parametryczne: populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Statystyki dopasowania dla zależnych standardowych krzywych parametrycznych dla niwolumabu, opierające się na danych z badania CheckMate 274, przedstawiono w Tab. 45. Najlepiej statystycznie dopasowane standardowe rozkłady parametryczne stanowią rozkłady: Gompertza i uogólniony gamma, przy wartościach AIC i BIC wszystkich pozostałych standardowych modeli parametrycznych wyższych o minimum 21,87+ niż wartości dla wspomnianych najlepiej dopasowanych modeli.

Tab. 45. Wartości AIC i BIC dla zależnych standardowych modeli parametrycznych.

Rozkład	AIC	Ranga	BIC	Ranga
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█
<b>Gompertza</b>	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gamma	██████	█	██████	█
Wykładniczy	██████	█	██████	█

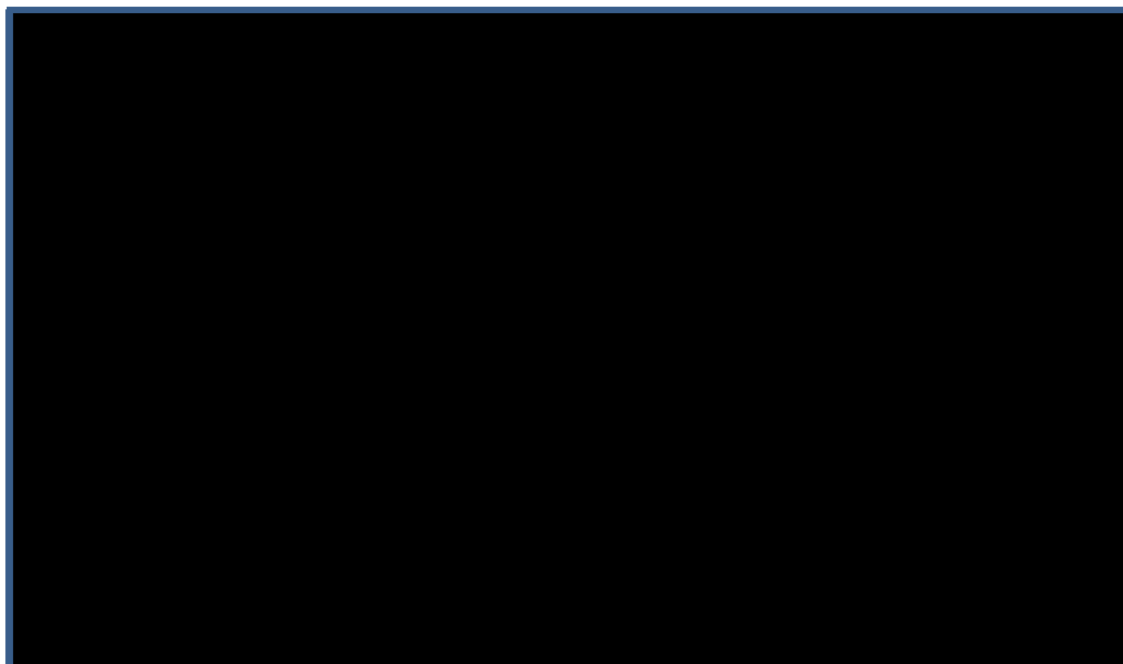
AIC - Kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

Zależne modele parametryczne przy użyciu parametrycznego dopasowywania rozkładów standardowych i ekstrapolacje przedstawiono na Ryc. 6 (okres do 60 miesięcy). Ryzyka dla zależnych parametrycznych modeli ekstrapolacyjnych porównano z obserwowanymi ryzykami i przedstawiono na Ryc. 7.

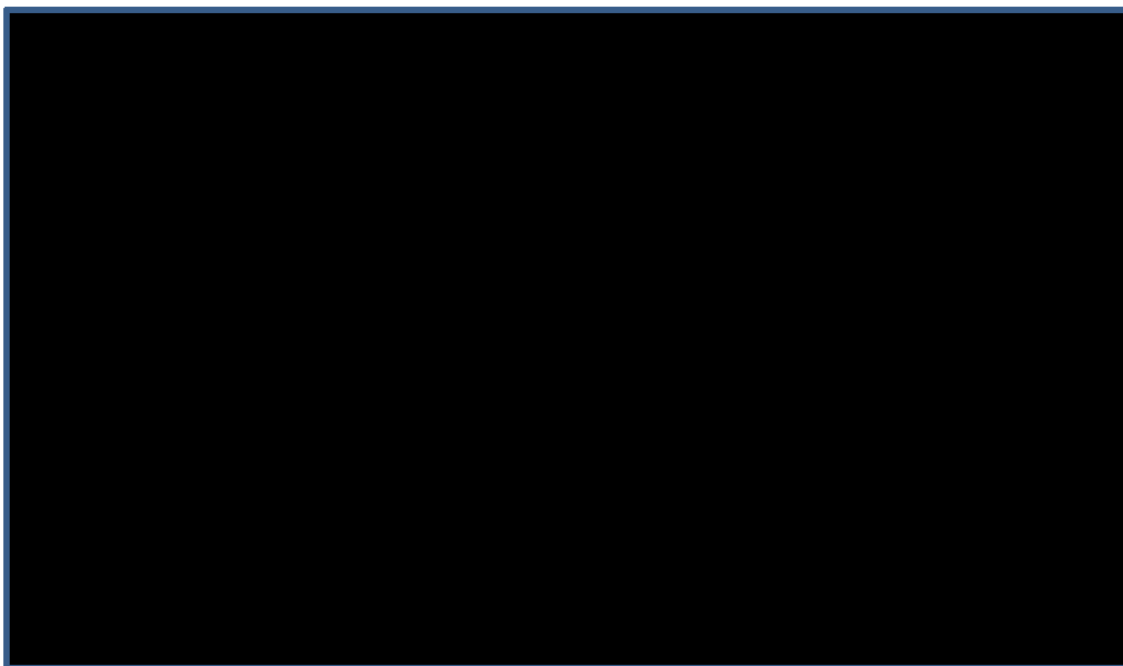
Pomimo najlepszego dopasowania do danych w zakresie AIC i BIC, rozkład uogólniony gamma charakteryzuje się bardzo słabym wizualnym dopasowaniem i nie zapewnia dopasowania do danych Kaplana-Meiera oraz funkcji ryzyka danych obserwowanych w badaniu. W związku z powyższym otrzymane dla rozkładu uogólnionego gamma oszacowania przeżycia wolnego od choroby uważane są za klinicznie niewiarygodne, a model nie był uwzględniony w analizie podstawowej, ani w analizie wrażliwości.

Rozkład Gompertza stanowi jedyny model ekstrapolacyjny o dobrym wizualnym dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera zarówno dla niwolumabu, jak i placebo. Ponadto, rozkład Gompertza jest idealnie dopasowany do wygładzonej funkcji ryzyka, co wskazuje na dobre dopasowanie do danych i reprezentatywność w kontekście ryzyka dla przeżycia wolnego od choroby z badania. Pozostałe krzywe oferowały słabe wizualne dopasowanie, przeszacowując przeżycie wolne od choroby w początkowym okresie i nie doszacowując go w okresie późniejszym. **Z tego powodu zależny model Gompertza wybrano w analizie podstawowej.**

Ryc. 6. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów i ekstrapolacje przeżycia wolnego od choroby - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 7. Ryzyka niezależnych modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



### 3.6.3.3 Przeżycie wolne od choroby - modele oparte na krzywych sklejących: populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Jako alternatywę dla standardowych modeli parametrycznych, do danych dla przeżycia wolnego od choroby dopasowywano modele oparte na krzywych sklejących w celu lepszego dopasowania i scharakteryzowania złożonych krzywych Kaplana-Meiera z badania oraz funkcji ryzyka. Statystyki dopasowania - AIC i BIC - dla punktu końcowego w postaci przeżycia

wolnego od choroby dla modeli opartych na krzywych sklejących do 2 węzłów przedstawiono w Tab. 46.

Krzywa sklejana szans z 2 węzłami i z 1 węzłem stanowią statystycznie najlepiej dopasowane rozkłady, odpowiednio według AIC i BIC. W odniesieniu do modeli opartych na krzywych sklejących wszystkie modele oferowały lepsze dopasowanie do danych z badania, niż standardowe modele parametryczne według wskaźników dopasowania, co oddają wartości AIC/BIC.

**Tab. 46. Wartości wskaźników statystycznego dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych sklejących dostosowywanych do danych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu.**

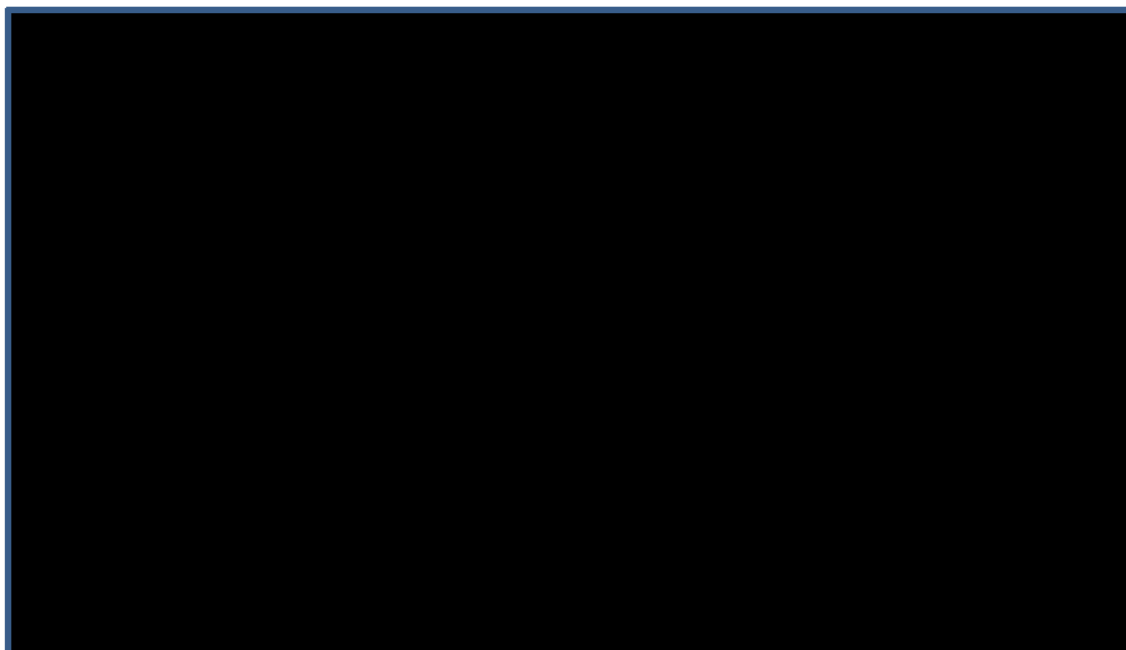
Niezależny model	Ranga AIC	AIC	BIC	Ranga BIC
Krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■
Krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■
Krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■

AIC - Kryterium informacyjnego Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

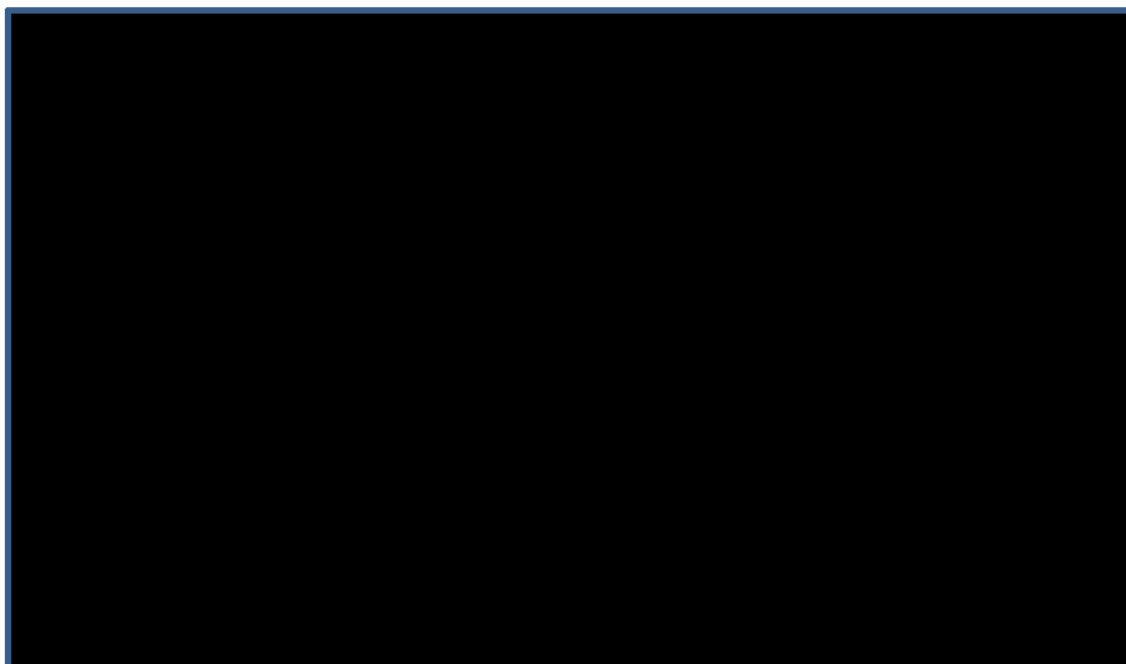
Na Ryc. 8 przedstawiono dopasowanie krzywych sklejących do danych Kaplana-Meiera. Modele oparte na krzywych sklejących wydają się mieć odpowiednie wizualne dopasowanie do danych, z wyjątkiem modelu ryzyka z 2 węzłami, który przeszacowuje przeżycie wolne od choroby dla placebo, a nie doszacowuje go dla niwolumabu w porównaniu z danymi obserwowanymi w badaniu. Na Ryc. 9 przedstawiono wygładzone wykresy ryzyka dla dopasowań modeli opartych na krzywych sklejących dla przeżycia wolnego od choroby i podkreślono trudność modeli opartych na krzywych sklejących w zakresie scharakteryzowania wygładzonego ryzyka obserwowanych danych, zarówno dla wcześniejszego okresu badania, jak i dla ogonów ryzyka przeszacowanych w modelach opartych na krzywych sklejących, w porównaniu z danymi obserwowanymi w badaniu. Co więcej, zgodnie z opinią eksperta, przecięcie nastąpiłoby najpóźniej w 5 roku, natomiast dane z badania klinicznego CheckMate 274 wskazują na jego wystąpienie między 40 a 50 miesiącem.

W związku z powyższym, **jako ekstrapolacyjny model dla niwolumabu i placebo w analizie podstawowej wybrano zależny model Gomperta**, ze względu na jego dobre wizualne dopasowanie wobec krzywych KM oraz dobrą reprezentację wygładzonych ryzyk z badania. Ponadto, ze względu na obawy o nadmierne dopasowanie danych dla subpopulacji pacjentów z PD-L1  $\geq 1\%$  w modelach opartych na krzywych sklejących, w analizie podstawowej preferowano zastosowanie standardowego modelu parametrycznego. Modele oparte na krzywych sklejących, tj. krzywa sklejana szans z 2 węzłami i z 1 węzłem (ze względu na najlepsze dopasowanie zgonie z kryteriami AIC i BIC), uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Ryc. 8. Krzywe sklejjane dopasowywane parametrycznie do przeżycia wolnego od choroby wraz z ekstrapolacją danych do 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 9. Ryzyka dopasowywania krzywych sklejjanych dla przeżycia wolnego choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



#### 3.6.3.4 Przeżycie w stanie nawrotu choroby (RD)

Ze względu na brak danych OS z najdłuższej obserwacji badania CheckMate 274, przeżycie po nawrocie choroby w analizie ekonomicznej zostało przyjęte w oparciu o przedstawione poniżej źródła literaturowe dla 1L przerzutowego raka urotelialnego. Dane literaturowe zostały wybrane na podstawie systematycznego przeglądu literatury badań klinicznych fazy III w 1L mUC, biorąc pod uwagę okres badania, wielkość próby, dojrzałość danych OS i znaczenie dla problemu decyzyjnego.

Jak opisano szczegółowo w rozdz. 3.6.2.2, przeżycie ze stanu zdrowia RD oszacowano dla trzech terapii: gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GME+CIS), gemcytabina w połączeniu karboplatyną (GEM+KAR) oraz metotreksat w połączeniu z winblastyną, dokсорubicyną i cisplatyną (MVAC) (ze względu na przyjęte w analizie leczenie po nawrocie choroby; patrz rozdz. 3.6.7).

W przypadku gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną w celu oszacowania przeżycia po nawrocie wybrano badanie Bellmunt 2012, a w przypadku gemcytabiny w połączeniu karboplatyną - badanie De Santis 2012. W przypadku MVAC przyjęto, że jest on stosowany w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, a jego skuteczność przyjęto na podstawie porównania MVAC vs GEM+CIS.

#### **Bellmunt 2012 - GEM+CIS**

Publikacja Bellmunt 2012 szczegółowo opisuje wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy III EORTC 30987, w którym badano paklitaksel w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną (P+CIS+GEM) w porównaniu z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GEM+CIS) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym bez wcześniejszego leczenia systemowego. 626 pacjentów w 137 ośrodkach w średnim wieku 61 lat zostało losowo przydzielonych do ramion leczenia P+CIS+GEM (N=312) lub GEM+CIS (N=314). 80,5% pacjentów (n=504) zmarło po medianie obserwacji wynoszącej 4,6 roku. Mediana OS wyniosła 15,8 miesiąca (95% CI: 13,6; 17,5) w ramieniu P+CIS+GEM i 12,7 miesiąca (95% CI: 11,0; 14,4) w ramieniu GEM+CIS. Różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,02; p=0,075]). Mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca w ramieniu P+CIS+GEM w porównaniu z 7,6 miesiąca w ramieniu GEM+CIS (HR=0,87 [95%CI: 0,74; 1,03; p=0,113]).

Biorąc pod uwagę dużą wielkość próby i długi okres obserwacji, z prawie całkowitą dojrzałością danych dotyczących OS, badanie Bellmunt 2012 jest odpowiednie do szacowania PRS.

#### **von der Maase 2005 - MVAC**

Badanie von der Maase 2005 to otwarte, randomizowane badanie fazy III z aktywną grupą kontrolą, w którym porównywano długoterminowe przeżycie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną lub metotreksatem/winblastyną/dokсорubicyną/cisplatyną (MVAC). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej GEM+CIS (n=203) lub MVAC (n=202). Mediana wieku badanej populacji wyniosła 63 lata, a 79% stanowili mężczyźni. Całkowity czas przeżycia był podobny w obu ramionach badania (HR=1,09 [95%CI: 0,88; 1,34]). Mediana przeżycia wyniosła 14 miesięcy dla GEM+CIS i 15,2 miesiąca dla MVAC.

#### **De Santis 2012 - GEM+KAR**

Publikacja De Santis 2012 przedstawia wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego fazy II/III EORTC 30986, dotyczącego leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do stosowania cisplatyny, co oceniono na podstawie wyniku WHO równego 2 lub więcej (n=42, 17,6%) lub zaburzeń czynności nerek ocenianych jako  $30 < \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$  (n=131, 55,0%) lub oba te czynniki (n=65, 27,3%). 238 pacjentów z 29 instytucji w ciągu 7 lat, w średnim wieku 71 lat, zostało losowo przydzielonych do dwóch schematów chemioterapii opartej na karboplatynie, GEM+KAR (n=119) i metotreksat w połączeniu z karboplatyną i winblastyną (M-CAVI) (n=119). Całkowite

przeżycie było pierwszorzędownym punktem końcowym, a PFS i wskaźniki odpowiedzi były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dwoma ramionami leczenia zarówno pod względem OS, jak i PFS w populacji ITT. Mediana OS wyniosła 9,3 miesiąca w ramieniu GEM+KAR i 8,1 miesiąca w ramieniu M-CAVI (HR=0,94 [95%CI: 0,72; 1,22]). Różnica była istotna statystycznie po uwzględnieniu jedynie potwierdzonych odpowiedzi (p=0,01). Mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca w ramieniu GEM+KAR i 4,2 miesiąca w ramieniu M-CAVI (HR=1,04 [95%CI: 0,80; 1,35]). Stwierdzono, że liczba kryteriów, które pacjenci spełniali jako niekwalifikujący się do cisplatyny, ma wpływ na przeżycie - wyższe OS stwierdzono u pacjentów, którzy spełnili tylko jedno kryterium.

Badanie De Santis 2012 było badaniem najwyższej jakości zidentyfikowanym na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny w 1L mUC. Dane są prawie w pełni dojrzałe, a badanie zostało wykorzystane w poprzednich ocenach technologii medycznej (NICE 2018/2021) w podobnym celu, aby uzyskać informacje o karboplatynie w połączeniu z gemcytabiną jako komparatorze.

#### **Wykorzystanie wyników dla 1L mUC do oszacowania PRS**

Po nawrocie prawdopodobieństwo zgonu w modelu stosuje się jako prawdopodobieństwo statyczne w obu ramionach leczenia, przy założeniu, że pacjenci otrzymują albo cisplatynę w połączeniu z gemcytabiną, albo karboplatynę w połączeniu z gemcytabiną. Kluczowa wyjściowa charakterystyka pacjentów w CheckMate 274 i badaniach informujących o przeżyciu po nawrocie jest zachowana, z medianą wieku powyżej 60 lat, a umiejscowienie guza pierwotnego znajduje się głównie w pęcherzu moczowym (patrz poniższa tabela).

**Tab. 47. Porównanie charakterystyk wyjściowych w badaniach informujących o przeżyciach po nawrocie.**

Charakterystyka	CheckMate 274	Bellmunt 2012	De Santis 2012
Wiek, lata, median	67	61	70
Mężczyźni, %	76,2%	81%	76%
Rak urotelialny pęcherza moczowego	79,0%	83%	76%

Przeżycie związane ze stanem zdrowia RD opiera się na analizie przeżycia przeprowadzonej w celu ekstrapolacji danych z badania Bellmunt 2012 oraz De Santis 2012.

**Do ekstrapolacji krzywych referencyjnych wybrano modele wykładnicze.** Szacowane krzywe OS z każdego badania zostały zważone razem w krzywe przeżycia po nawrocie, oddzielnie dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie uzupełniające niwolumabem i dla tych, którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego. Rozkład leczenia po wystąpieniu nawrotu został wykorzystany do ważenia krzywych OS 1L mUC tak aby odzwierciedlić przeżycia po nawrocie w modelu, zapewniając pełną adaptację kosztów i przeżycia po nawrocie w celu odzwierciedlenia lokalnej praktyki klinicznej, a także ujednolicenie modelowania kosztów późniejszego leczenia i przeżycia.

Wybór rozkładu wykładniczego zamiast bardziej złożonych parametrycznych modeli przeżycia nie będzie miał wpływu na wyniki analizy ekonomicznej ze względu na następujące wyniki:

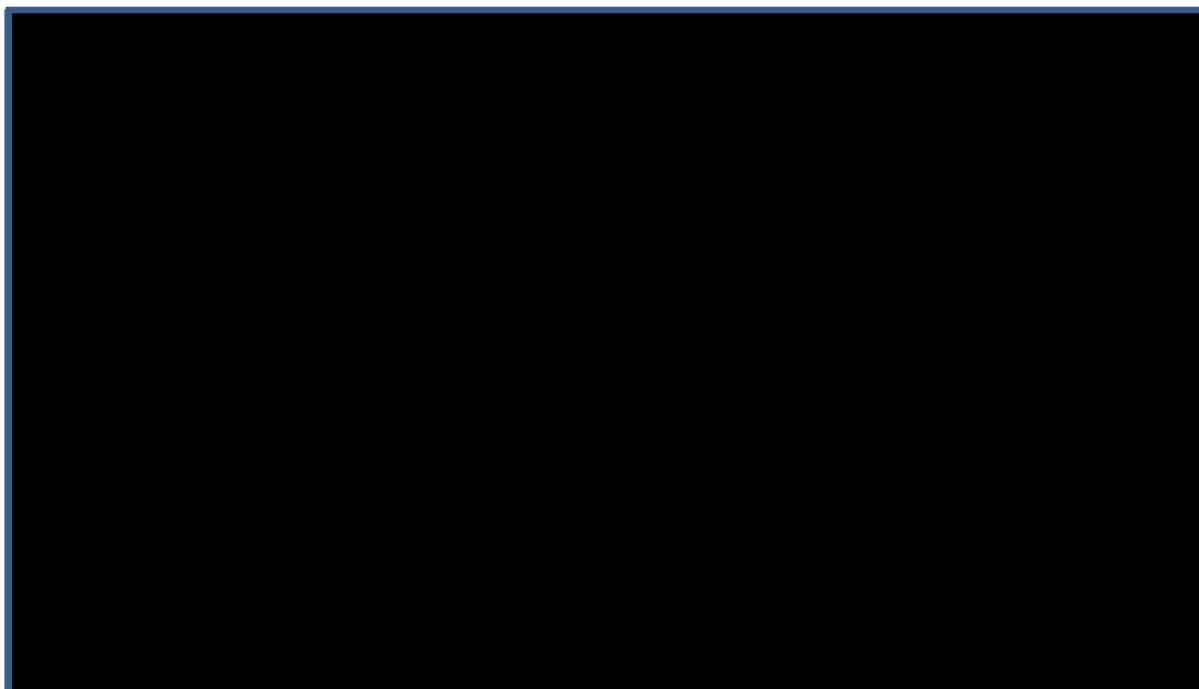


- Zarówno podwojenie jak i zmniejszenie o połowę oszacowanego prawdopodobieństwa przejścia PRS wykazuje ograniczony wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Należy zauważyć, że zmniejszenie o połowę lub podwojenie parametru współczynnika przeżycia dla modelu wykładniczego jest istotną zmianą w analizie. Ze względu na bardzo ograniczony wpływ PRS na model, ma to bardzo mały wpływ na podstawowy wynik analizy i nie jest kluczowym czynnikiem wpływającym na model; w związku z tym ekstremalne zmiany w PRS nie mają istotnego wpływu na model, dlatego nie ma dużej niepewności wynikającej z podejścia przyjętego w analizie.
- Obserwowana mediana przeżycia jest już niska w obu badaniach, tj. Bellmunt 2012 oraz De Santis 2012, w związku z tym PRS ma ograniczony wpływ na wyniki analizy.
- Biorąc pod uwagę ograniczony wpływ na wyniki analizy przez zastosowanie ekstremalnego scenariusza opisanego powyżej (zmniejszenie o połowę lub podwojenie współczynnika wykładniczego) oraz bardzo ograniczoną różnicę w ograniczonym średnim czasie przeżycia przy użyciu innych standardowych modeli parametrycznych dopasowanych do danych 1L mUC w porównaniu z rozkładem przyjętym w analizie podstawowej, jasne jest, że każdy scenariusz wykorzystujący inny model dopasowany do danych dla nawrotu po przeżyciu nie będzie miał istotnego wpływu na wynikowy OS lub wyniki modelu.
- Ponadto wszystkie standardowe parametryczne modele przeżycia dopasowane do danych z publikacji Bellmunt 2012 i De Santis 2012 dają bardzo podobne szacunki średniego przeżycia, co dodatkowo podkreśla ograniczony wpływ wyboru modelu dla PRS w modelu.
- Należy ponadto zauważyć, że całkowite LY w modelu (co jest przewidywanym OS lub przewidywaną długością życia w modelu) zależą od DFS, a nie przeżycia po nawrocie. Prawie wszystkie LY dla ramion niwolumabu i obserwacji (odpowiednio 90% i 85%) w modelu pochodzą od pacjentów w stanie zdrowia DF. W związku z tym zdecydowana większość czasu spędzonego w modelu nie odbywa się po nawrocie, co wyjaśnia ograniczony wpływ tego punktu końcowego na wyniki analizy przy użyciu alternatywnych modeli ekstrapolacji lub ekstremalnych scenariuszy rozkładu wykładniczego w modelu. Biorąc pod uwagę, czas, jaki pacjenci „spędzają” w stanie zdrowia DF, w oparciu o wyniki DFS z badania CheckMate 274 i szeroką akceptację kliniczną, oczekuje się, że pacjenci, którzy nadal są wolni od choroby w wieku 5 lat, są w grupie ryzyka zgonu modelowanego przy użyciu tabel trwania życia.

Na poniższych rycinach przedstawiono w jaki sposób standardowe modele parametryczne pasowały do danych OS dla chemioterapii 1L mUC. Przy słabych wynikach przeżycia dla pacjentów z 1L mUC, wybór standardowego modelu parametrycznego nie ma dużego wpływu na średnie przeżycie (tj. obszar pod krzywą).

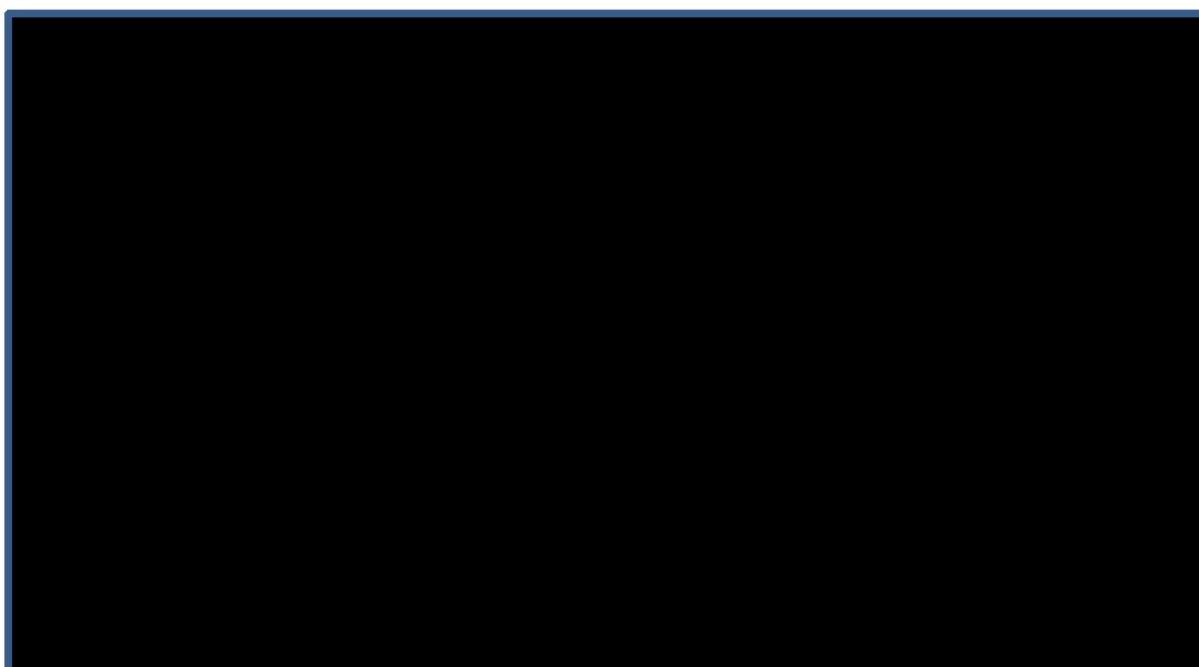
W publikacji Bellmunt 2012 obserwowane ograniczone średnie przeżycie do ostatniej obserwacji (zgonu) na krzywej OS dla cisplatyny w połączeniu z gemcytabiną wyniosło 21,7 miesiąca, w porównaniu z 21,2 miesiąca oszacowanym za pomocą modelu wykładniczego, z odchyleniem tylko 0,5 miesiąca.

Ryc. 10. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania Bellmunt 2012.



Podobnie w publikacji De Santis 2012 obserwowane ograniczone średnie przeżycie do ostatniej obserwacji (zdarzenia zgonu) na krzywej OS dla karboplatyny w połączeniu z gemcytabiną wyniosło 12,4 miesiąca, w porównaniu z 12,5 miesiąca oszacowanym przez model wykładniczy, z odchyleniem wynoszącym zaledwie 0,1 miesiąc.

Ryc. 11. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania De Santis 2012.



### 3.6.3.5 Czas do przerwania leczenia adjuwantowego

Koszty leczenia, podania i monitorowania w modelu obliczono w oparciu o średnią liczbę dawek w badaniu CheckMate 274. Ze względu na zasadę zatrzymania leczenia w badaniu, wszystkie koszty związane z leczeniem naliczono w ciągu pierwszego roku analizy. W Tab. 48 wykazano, że dane dla czasu trwania leczenia w badaniu CheckMate 274 są niemal dojrzałe, z 1 pacjentem będącym w trakcie leczenia w ramieniu placebo i brakiem pacjentów w trakcie leczenia w ramieniu niwolumabu, zatem dla tego punktu końcowego nie była wymagana ekstrapolacja w modelu.

Tab. 48. Status leczenia dla czasu do przerwania w badaniu CheckMate 274.

Status	Placebo	Niwolumab	Razem
Trwające leczenie	██████	██████	██████
Zakończone leczenie	██████	██████	██████
Przerwane leczenie	██████	██████	██████

### 3.6.3.6 Podsumowanie modeli przeżycia wykorzystanych w modelu

W Tab. 49 podsumowano modele przeżycia wykorzystane w analizie podstawowej jako źródła danych dla przeżycia wolnego od choroby i przeżycia po nawrocie.

Tab. 49. Podsumowanie modeli przeżycia użytych w analizie podstawowej.

Punkt końcowy	Źródło danych	Opis
Przeżycie wolne od choroby	CheckMate 274	Model zależny Gompertza skorygowany ryzykiem śmiertelności ogólnej populacji od 5 roku
Czas trwania leczenia	CheckMate 274	Ekstrapolacja nie była wymagana ze względu na pełną dojrzałość danych z badania
Przeżycie po nawrocie - GEM+CIS	Bellmunt 2012	Rozkład wykładniczy dostosowany do danych dla przeżycia całkowitego z publikacji Bellmunt 2012
Przeżycie po nawrocie - GEM+KAR	De Santis 2012	Rozkład wykładniczy dostosowywany do danych dla przeżycia całkowitego według De Santis 2012

## 3.6.4 Populacja

Populacje docelową w modelu, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji i z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Charakterystyka pacjentów w modelu opiera się na danych z badania klinicznego CheckMate 274. Pacjentów wysokiego ryzyka w badaniu CheckMate 274 zdefiniowano następująco:

- pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z patologicznym stanem ypT2-ypT4a lub ypN+ po neoadjuwantowej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny;
- pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z patologicznym stadium ypT2-ypT4a lub ypN+ bez wcześniejszej neoadjuwantowej chemioterapii

z zastosowaniem cisplatyny i niekwalifikujący się do niej lub odmówili adjuwantowej chemioterapii przy użyciu cisplatyny.



zgodnie z charakterystyką pacjentów pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego w badaniach klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartość powierzchni ciała odchyłono o  $\pm 20\%$ .

Tab. 50. Charakterystyka populacji pacjentów w modelu.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	█	CheckMate 274
Kobiety, %	█	
Mężczyźni, %	█	
Powierzchnia masy ciała, m <sup>2</sup>	█	badania kliniczne

### 3.6.5 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2021) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2022). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1 Analizy ekonomicznej).

### 3.6.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$  występujące z częstością  $\geq 2\%$ . Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem zaczerpnięto z badania klinicznego CheckMate 274. Dla ramienia placebo (obserwacji) w analizie nie założono wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych, co stanowi założenie konserwatywne. Odsetki zdarzeń niepożądanych zastosowane w modelu ekonomicznym przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem o częstości występowania  $\geq 2\%$  dla wszystkich leczonych pacjentów z PD-L1  $\geq 1\%$ .

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab	Placebo
Biegunka	█	0%
Zmęczenie	█	0%
Infekcja dróg moczowych	█	0%
Wysypka	█	0%
Zaparcie	█	0%

Koszt i utratę użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowano jako jednorazowy koszt/spadek użyteczności w pierwszym cyklu modelu. Założono, że czas

trwania zdarzeń niepożądanych jest zawarty w ich koszcie oraz spadku QALY zaimplementowanych w modelu.

### 3.6.7 Dalsze leczenie po wystąpieniu nawrotu choroby

W stanie po nawrocie leczenia uzupełniającego nivolumabem lub placebo część początkowej randomizowanej kohorty przejdzie do kolejnego leczenia. O proporcji pacjentów otrzymujących kolejne zabiegi informują dane z badania klinicznego. W poniższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne uwzględnione w stanie po nawrocie choroby wraz z odsetkami chorych, które przyjęto na podstawie opinii ekspertów (badanie ankietowe patrz rozdz. 14.4 *Analizy ekonomicznej*), oraz czasem trwania terapii, który przyjęto na podstawie danych literaturowych. Należy zaznaczyć, że leczenie po nawrocie choroby ma niewielki wpływ na końcowe wyniki analizy ekonomicznej.

W modelu nie uwzględniono leczenia podtrzymującego awelumabem dostępnego od listopada 2022 r. w ramach programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (Obwieszczenie MZ). Nie ma wystarczających dowodów, na których można by oprzeć założenia dotyczące awelumab i ocenić, czy jego stosowania może różnić się w zależności od otrzymanej terapii adjuwantowej. Ponadto włączenie awelumabu do modelu ekonomicznego jest trudne metodologicznie, ponieważ jest to terapia podtrzymująca po chemioterapii. W związku z tym nie jest możliwe uwzględnienie stałej skuteczności (w postaci HR w porównaniu z chemioterapią). Powyższe założenie jest spójne z założeniami modelu globalnego.

Tab. 52. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w stanie po nawrocie choroby.

Terapia	NIV	PLA	Czas trwania terapii
GEM+CIS	■	■	■
GEM+KAR	■	■	■
MVAC	■	■	■

GEM - gemcytabina; CIS - cisplatyna; KAR - karboplatyna; MVAC - metotreksat + winblastyna + doksorubicyna +cisplatyna.

Oprócz leczenia systemowego po nawrocie choroby, w modelu uwzględniono również leczenie operacyjne i radioterapię w ramach kolejnej linii leczenia w oparciu o odsetki chorych z RD poddawanych operacji i radioterapii na podstawie badania CheckMate 274:

$$\begin{aligned} & \% \text{ pacjentów poddawanych operacji i radioterapii} \\ & = \frac{\text{liczba pacjentów poddanych operacji i radioterapii}}{\text{całkowita liczba nawrotów lokalnych na podstawie danych DFS}} \end{aligned}$$

Dane z badania CheckMate 274 (dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1%) wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 53. Odsetki pacjentów poddanych operacji i radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia.

	NIV	PLA
Nawrót - zdarzenia łącznie (n)	■	■
<b>Leczenie operacyjne</b>		
Liczba pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu	■	■

	NIV	PLA
Ważony odsetek pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu	■	■
<b>Radioterapia</b>		
Liczba pacjentów poddanych radioterapii	■	■
Ważony odsetek pacjentów poddanych radioterapii	■	■

W analizie wrażliwości testowano wpływ kosztów leczenia po nawrocie choroby, tj. zarówno kosztów leczenia systemowego, jak i kosztów leczenia operacyjnego i radioterapii. W wariancie analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów leczenia po nawrocie choroby, tj. przyjęto zerowy koszt w obu ramionach.

## 3.7 Dawkowanie

### Niwolumab

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. W związku z tym dla niwolumabu przyjęto dawkowanie takie jak w badaniu CheckMate 274, tj. 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut we wlewie dożylnym. Przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do nawrotu choroby lub przerwania leczenia, ale nie dłużej niż rok zgodnie z badaniem CheckMate 274.

### Chemioterapie po nawrocie choroby

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przyjęto, że po nawrocie choroby stosowane są trzy terapie: gemcytabina w połączeniu z cisplatyną, gemcytabina w połączeniu z karboplatyną oraz metotreksat/winblastyna/doksorubicyna/cisplatyna.

Dawkowanie dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania Bellmunt 2012. Cisplatynę podawano w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> co 4 tygodnie, a gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia). Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 3,75 mies. (Bellmunt 2012)

Dawkowanie dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania De Santis 2012. Gemcytabinę podawano w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia 21-dniowych cykli (w modelu przyjęto podawanie co 1,5 tygodnia) w połączeniu z karboplatyną (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto dawkę 400 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie. Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 3,20 mies. (De Santis 2012).

W przypadku schematu MVAC dawkowanie dla poszczególnych substancji czynnych przyjęto na podstawie badania Sternberg 2006: metotreksat w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1., 15. i 22. dniu każdego 28-dniowego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia), winblastyna w dawce 3 mg/m<sup>2</sup> w 2., 15. i 22. dniu każdego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia), doksorubicyna i cisplatyna w dawce odpowiednio 30 i 70 mg/m<sup>2</sup> w 2. dniu cyklu. Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 4,83 mies. (Sternberg 2006).

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

Tab. 54. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
NIV	niwolumab	240 mg	co 2 tyg.	CheckMate 274
GEM+CIS	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	Bellmunt 2012
	cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	
GEM+KAR	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	co 1,5 tyg.	De Santis 2012
	karboplatyna	400 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
MVAC	metotreksat	30 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	Sternberg 2006
	winblastyna	3 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	
	doksorubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	
	cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	

Wartość powierzchni ciała pacjentów przyjęte w obliczeniu dawek leków przedstawiono w charakterystyce populacji w rozdz. 3.6.4

### 3.8 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby) i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 274 wyniosła 65,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba z wysokim ryzykiem nawrotu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - niwolumabu - dane Wnioskodawcy,
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za sierpień 2022 r.; Komunikat DGL);
- koszty procedur medycznych:
  - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.;
  - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.; Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.;

- o leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ z dnia 30 września 2022 r.;
- o ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ z dnia 10 października 2022 r.;
- o świadczenia onkologiczne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 95/2022/DSOZ z dnia 27 lipca 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### 3.8.1 Koszty zakupu leków

█ i 67,08 PLN/mg w wariantcie analizy bez RSS, koszt gemcytabiny - 0,05 PLN/mg, cisplatyny - 0,48 PLN/mg, karboplatyny - 0,21 PLN/mg, metotreksatu - 0,06 PLN/mg, doksorubicyny - 0,63 PLN/mg. Winblastyna nie jest finansowana ze środków publicznych, w związku z czym koszt substancji przyjęto na poziomie 0,00 PLN/mg.

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

Tab. 55. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
█	█	█
niwolumab - bez RSS	67,08	67,08
gemcytabina	0,05	0,05
cisplatyna	0,48	0,48
karboplatyna	0,21	0,21
metotreksat	0,06	0,06
doksorubicyna	0,63	0,63
winblastyna	0,00	0,00

### 3.8.2 Koszty podania leków

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

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r. oraz Zarządzenia Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.



Tab. 56. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).

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

### 3.8.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla niwolumabu (stosowanego w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, ze względu na brak programu lekowego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową ani żadnego programu lekowego zbliżonego (koszt leczenia w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest najwyższy ze wszystkich programów leków dla niwolumabu w związku z tym jest to założenie konserwatywne niniejszej analizy);
- dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Tab. 57. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).

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

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

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

### 3.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badania kliniczne w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  uwzględniono: biegunkę, zmęczenie, infekcję dróg moczowych, wysypkę i zaparcie.

#### Biegunka

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

**Tab. 58. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).**

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

#### Infekcja dróg moczowych

Dla infekcji dróg moczowych przyjęto, że leczenie odbywa się w ramach specjalistycznej wizyty 2-ego typu lub hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych). Koszt zdarzenia oszacowano jako średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji.

**Tab. 59. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	7,00
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	1 417,00

#### Zmęczenie, wysypka, zaparcie

W przypadku zmęczenia, wysypki i zaparcia przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2022/DSOZ.

**Tab. 60. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ).**

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

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

**Tab. 61. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.**

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Biegunka	900,50	900,50

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Zmęczenie	44,00	44,00
Infekcja dróg moczowych	746,00	746,00
Wysypka	44,00	44,00
Zaparcie	44,00	44,00

### 3.8.5 Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.6.7 oprócz leczenia systemowego po nawrocie choroby, w modelu uwzględniono również leczenie operacyjne i radioterapię w ramach kolejnej linii leczenia na podstawie badania CheckMate 274.

#### Leczenie operacyjne

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: L21 (kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki) i L22 (duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka). Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji, które przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ.

Tab. 62. Koszt leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011021	Kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki	19 780	19 780,00
5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	17 949	17 949,00

#### Radioterapia

W przypadku radioterapii przyjęto rozliczenie w ramach dwóch onkologicznych świadczeń kompleksowych, tj. teleradioterapii i hospitalizacji jednodniowej do teleradioterapii. Koszt świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ.

Tab. 63. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	17 468,00
5.52.01.0001556	Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii	176	176,00
	SUMA	17 644	17 644,00

### 3.8.6 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)

Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w dwóch analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego w latach 2019-2021 (patrz tabela poniżej). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 64. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)	13 941,89	13 941,89	AE Bavencio 2021
	6 035,97	6 035,97	BIA Keytruda 2019
	9 988,93	9 988,93	średnia

## 3.9 Dyskontowanie

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

## 3.10 Podsumowanie założeń analizy

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

Tab. 65. Podsumowanie parametrów.



Tab. 66. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab - bez RSS	67,08	67,08
cisplatyna	0,05	0,05
karboplatyna	0,49	0,49
gemcytabina	0,21	0,21
metotreksat	0,06	0,06
doksorubicyna	0,63	0,63
winblastyna	0,00	0,00
Koszty podania terapii, PLN		
NIV	486,72	486,72
GEM+CIS	390,00	390,00
GEM+KAR	390,00	390,00
Koszty monitorowania leczenia, PLN/cykl		
NIV	72,56	72,56
GEM+CIS	31,09	31,09
GEM+KAR	31,09	31,09
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	9 988,93	9 988,93
Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby), PLN		
Leczenie operacyjne	18 864,50	18 864,50
Radioterapia	17 644,00	17 644,00
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Biegunka	900,50	900,50
Zmęczenie	44,00	44,00
Infekcja dróg moczowych	746,00	746,00
Wysypka	44,00	44,00
Zaparcie	44,00	44,00

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

### **3.11 Walidacja modelu**

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

### **3.12 Analiza wrażliwości**

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład przeżycia wolnego od choroby dla NIV i PLA i powierzchnia ciała pacjentów.

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

Tab. 67. Scenariusze analizy wrażliwości.

### 3.13 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

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

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

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

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

Tab. 68. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

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



## 4 Wyniki analizy z RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia.

### 4.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted content]

Tab. 69. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy z RSS.



Tab. 70. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant z RSS).

\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant z RSS).



## 4.2 Wariant minimalny

[Redacted content]

Tab. 71. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny z RSS.



Tab. 72. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant z RSS).


\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant z RSS).



### 4.3 Wariant maksymalny


[Redacted content]

Tab. 73. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS.

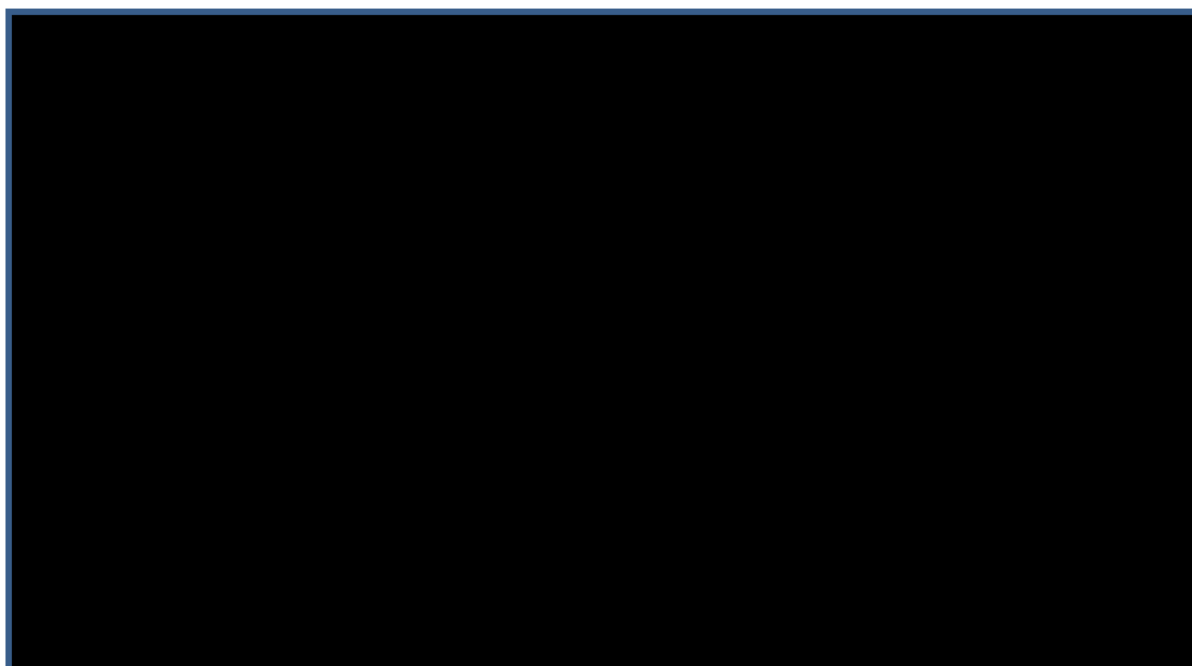
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 74. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

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


\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).



## 4.4 Analiza wrażliwości

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




Tab. 75. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant z RSS).

## 5 Wyniki analizy bez RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia.

### 5.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

Table with 10 rows of redacted content.

Tab. 76. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.



Tab. 77. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS).



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

\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS).





[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



### 5.3 Wariant maksymalny

[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

Tab. 80. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.

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

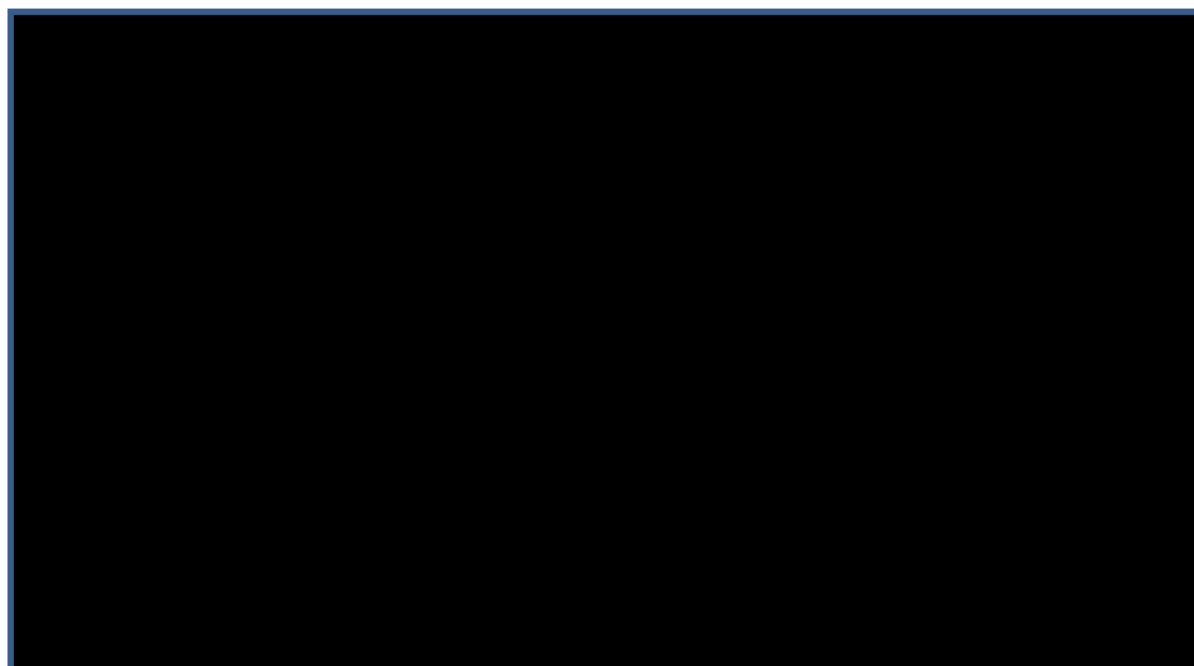
Tab. 81. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

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

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

\*dotyczy leczenia uzupełniającego.

Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



## 5.4 Analiza wrażliwości

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Tab. 82. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

## 6 Analiza racjonalizacyjna

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

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

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [REDAKTED]. *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2022*).

## 7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem niwolumabu w ramach leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

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



## 8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

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

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

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022, ESMO 2022, NCCN 2022).

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

## 9 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla niwolumabu (Opdivo ChPL).

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

W analizie wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu (ICD-10: C65-67) w latach 1999-2019 opublikowane na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), które ekstrapolowano na lata 2020-2025 za pomocą trendu liniowego. Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+. W dalszych oszacowaniach populacji chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową kwalifikujących się do leczenia operacyjnego użyto dostępnych danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych w ramach panelu ekspertów przeprowadzonego w 2017 r. oraz badania ankietowego przeprowadzonego w 2022 r. Odsetek chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji oszacowano w zależności od stosowanego wcześniej leczenia neoadjuwantowego na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej. W ostatnim kroku populację chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego ograniczono do chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

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

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich - uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby) oraz koszty opieki końca życia. Koszty zakupu leków oszacowano uwzględniając dawkowanie poszczególnych substancji czynnych na podstawie badań klinicznych (CheckMate 274, Bellmunt 2012 i De Santis 2012). Ze względu na dojrzałość danych dotyczących czasu trwania leczenia pochodzących z badania CheckMate 274 (1 pacjent będący w trakcie leczenia w ramieniu placebo) i brak konieczności ekstrapolacji wyników, koszty leczenia, podania i monitorowania w modelu w ramieniu niwolumabu obliczono w oparciu o średnią liczbę dawek z badania CheckMate 274. Jednostkowe koszty leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL). Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ). [REDACTED]

Stosowanie niwolumabu w ramach leczenia u dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

[REDACTED]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskich, tj. *European Association of Urology* z 2022 r. (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022), *European Society for Medical Oncology* z 2021 r. (ESMO 2022) oraz *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 r. (NCCN 2022). Rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## 10 Podsumowanie i wnioski

W Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych nie jest finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym **innowacyjna terapia niwolumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby.

W niniejszej analizie oceniono wpływ na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową we wskazaniu spójnym ze wskazaniem rejestracyjnym (Opdivo ChPL).

Liczebność populacji docelowej dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym. Dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu ograniczono uwzględniając odsetki chorych z typem urotelialnym i typem naciekającym błonę mięśniową, odsetki chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego i leczenia uzupełniającego (z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji) oraz odsetek chorych z PD-L1  $\geq 1\%$ .

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że w scenariuszu istniejącym uwzględnione są jedynie koszty opieki końca życia i kolejnej terapii (po nawrocie choroby) co wynika z faktu, że brak leczenia (placebo) nie generuje żadnych kosztów związanych z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem leczenia. Koszty nowoczesnej terapii immunologicznej, jaką jest niwolumab, w scenariuszu nowym mają wpływ na dodatkowe wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

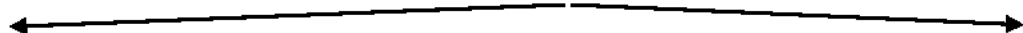
Finansowanie analizowanej interwencji poprzez rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego, biorąc pod uwagę korzyści kliniczne, przede wszystkim w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, jak również zalecenia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022, ESMO 2022, NCCN 2022), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## 11 Aneks

### 11.1 Badanie ankietowe

[Redacted text block containing survey data]

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



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

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



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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

## 11.3 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. W analizowanym wskazaniu nie jest obecnie finansowana i stosowania żadna terapia. W związku z tym wnioskowana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

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

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

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

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

## 11.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

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

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




## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ). ....	12
.....	13
Tab. 4. Oszacowania liczby chorych ze czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	17
Tab. 5. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy. ....	18
.....	19
.....	19
.....	20
Tab. 9. Liczba nowych chorych z czerniakiem kolejnych latach analizy. ....	20
.....	20
Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	21
.....	22
.....	23
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	23
.....	24
.....	25
.....	25
Tab. 18. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	26
.....	27
Tab. 20. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina. ....	27
Tab. 21. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku. ....	28
.....	28
Tab. 23. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	29
.....	30
Tab. 25. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	31

[REDACTED]	32
[REDACTED]	32
Tab. 28. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	33
[REDACTED]	34
Tab. 30. Oszacowania liczby chorych z rakiem przetyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
Tab. 35. Oszacowania liczby chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
Tab. 38. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019. ....	41
[REDACTED]	43
Tab. 40. Liczba pacjentów leczonych nivolumabem w ramach programów lekowych .....	44
[REDACTED]	45
Tab. 42. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. ....	46
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
Tab. 45. Wartości AIC i BIC dla zależnych standardowych modeli parametrycznych. ....	59
Tab. 46. Wartości wskaźników statystycznego dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych sklejanych dostosowywanych do danych dla przeżycia wolnego od choroby dla nivolumabu. ....	61
Tab. 47. Porównanie charakterystyk wyjściowych w badaniach informujących o przeżyciach po nawrocie. ....	64
Tab. 48. Status leczenia dla czasu do przerwania w badaniu CheckMate 274. ....	67
Tab. 49. Podsumowanie modeli przeżycia użytych w analizie podstawowej. ....	67



Tab. 50. Charakterystyka populacji pacjentów w modelu. ....	68
Tab. 51. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem o częstości występowania $\geq 2\%$ dla wszystkich leczonych pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ . ....	68
Tab. 52. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w stanie po nawrocie choroby. ....	69
Tab. 53. Odsetki pacjentów poddanych operacji i radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia. ....	69
Tab. 54. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu. ....	71
Tab. 55. Koszty zakupu leków. ....	72
Tab. 56. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL). ....	73
Tab. 57. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL). ....	73
Tab. 58. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).....	74
Tab. 59. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).....	74
Tab. 60. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ). ....	74
Tab. 61. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	74
Tab. 62. Koszt leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ). ....	75
Tab. 63. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ). ....	75
Tab. 64. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej). ....	76
Tab. 65. Podsumowanie parametrów. ....	76
Tab. 66. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	77
Tab. 67. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	79
Tab. 68. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. ....	80
Tab. 69. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy z RSS. ....	81
Tab. 70. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant z RSS). ....	81
Tab. 71. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny z RSS. ....	83
Tab. 72. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant z RSS). ....	83
Tab. 73. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS. ....	85
Tab. 74. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). ....	85

Tab. 75. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant z RSS). .....	87
Tab. 76. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy bez RSS. ....	88
Tab. 77. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS). ....	88
Tab. 78. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny bez RSS. ....	90
Tab. 79. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). ....	90
Tab. 80. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS. ....	92
Tab. 81. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). ....	92
Tab. 82. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant bez RSS). ....	94
 .....	105
 .....	106
 .....	106

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu Markowa z 3 stanami zdrowia. ....	50
Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1% dla niwolumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania CheckMate 274. ....	56
Ryc. 3. Wykres wygładzony ryzyka ramion badania CheckMate 274 (populacja PD-L1 $\geq$ 1%) i populacji ogólnej do 5 roku. ....	57
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	58
Ryc. 5. Wykres reszt Shoenfelda dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	58
Ryc. 6. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów i ekstrapolacje przeżycia wolnego od choroby - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	60
Ryc. 7. Ryzyka niezależnych modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	60
Ryc. 8. Krzywe sklejane dopasowywane parametrycznie do przeżycia wolnego od choroby wraz z ekstrapolacją danych do 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	62
Ryc. 9. Ryzyka dopasowywania krzywych sklejanych dla przeżycia wolnego choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	62
Ryc. 10. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania Bellmunt 2012. ....	66
Ryc. 11. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania De Santis 2012. ....	66
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant z RSS). ....	82
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant z RSS). ....	84
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). ....	86
Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza podstawowa (wariant bez RSS). ....	89
Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). ....	91
Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). ....	93

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna - model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT. 2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.43.20.6.2020\\_RAPORT\\_RPM\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.43.20.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf) [dostęp: 09.12.2022 r.]
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza racjonalizacyjna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2022.
- AE Bavencio 2021** Aestimo. Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny B. Analiza ekonomiczna. Kraków, ██████████ 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/169/AW/169\\_AW\\_OT.4231.58.2021\\_Bavencio\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_AE.pdf) [dostęp: 20.10.2022 r.]
- AWA Adcetris 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin). Analiza Weryfikacyjna, 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/167/AWA/167\\_OT.4331.43.2019\\_Adcetris\\_\[brentuksymab\\_vedotin\]\\_HL\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AWA/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_[brentuksymab_vedotin]_HL_BIP.pdf) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Bang 2010** Bang Y. J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- Battaglin 2018** Battaglin F., Naseem M., et al., Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives, *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(11): 735-745.
- Beebe-Dimmer 2016** Beebe-Dimmer, J. L., Fryzek, J. P., Yee, C. L., Dalvi, T. B., Garabrant, D. H., et al., Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 743-750.
- Bellmunt 2012** Bellmunt, J., et al., Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30(10): p. 1107-13.
- BIA Keytruda 2021** HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/111/AW/111\\_AW\\_4\\_OT.4331.31.2019\\_KEYTRUDA\\_2019.07.05.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AW/111_AW_4_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_2019.07.05.pdf) [dostęp: 20.10.2022 r.]
- BIA Opdivo 2018** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/051/AW/051\\_AW\\_4\\_OT\\_4331\\_8\\_2019\\_Opdivo\\_PL\\_czerniak.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_AW_4_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf) [dostęp: 20.10.2021 r.]

- BIA Opdivo 2019** Opdivo® (nivolumab) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/216/AW/bia\\_rc\\_c%201L\\_czarna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rc_c%201L_czarna.pdf) [dostęp: 26.10.2022 r.]
- BIA Opdivo 2021** Opdivo® (nivolumab) i Yervoy® (ipilimumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/050/AW/50\\_AW\\_OT.4231.29.2022\\_Opdivo\\_Yervoy\\_BIA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/050/AW/50_AW_OT.4231.29.2022_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf) [dostęp: 26.10.2022 r.]
- CheckMate 274** Bajorin D. F., Witjes J. A., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.*, 2021; 384(22): 2102-2114. Erratum in: *N Engl J Med*, 2021; 385(9): 864.
- Chan 2012** Chan D. S. Y., Twine CP, Lewis WG. Systematic Review and Meta-analysis of the Influence of HER2 Expression and Amplification in Operable Oesophageal Cancer. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16:1821-1829.
- Chang 2017** Chang S. S., et al., Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline (amended 2020). *J Urol*, 2017; 198(3):552-559.
- Daumont 2019** Daumont, M., Nwokeji, E., Lubeck, D., Gleeson, M., Penrod, J. R., et al., Treatment Patterns and Outcomes in Advanced Malignant Pleural Mesothelioma: Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14, 105, S482-S483.
- De Santis 2012** De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 191-9.
- EAU MIBC 2022** Witjes J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UC 2022** Gakis G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. <https://uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UUTUC 2022** Rouprêt M., et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2022. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- Enewold 2017** Enewold, L., Sharon, E. and Thomas, A., Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer*, 2017, 112: 102-108.
- ESMO 2022** Powles T. et al., ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):244-258.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-gus2021-roku,2,16.html> [dostęp: 03.10.2022 r.]
- Guzel 2011** Guzel Z., Zaawansowany rak przetyku i połączenia przetykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2011, tom 3, nr 1, 17-35.
- Hackemer 2018** Hackemer P., et al., Diagnostyka i leczenia nowotworów pęcherza moczowego. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*, 2018; 2 (55).
- Janjigian 2021** Janjigian Y. Y., et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2021; 398(10294):27-40.

- Jehn 2008** Jehn C. F., et al., First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 2008; 28(6B):3961-3964
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8279.html> [dostęp: 24.11.2022 r.]
- Kovac 2012** Kovac V., Zwitter M., Zagar T., Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, *Radiol Oncol*, 2012, 46(2): 136-144.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- KRN nowotwory głowy i szyi** Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- KRN nowotwory nerki** Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory nerki. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- KRN rak przelyku** Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak przelyku. <http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Kuciel-Lisieska 2007** Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznerska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2011;61(4):344-348.
- Latimer 2013** Latimer, N.R., Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): p. 743-54.
- Lee 2019** Lee D-W., Han S-W., Association of pathway mutation with survival after recurrence in colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy, *BMC Cancer*, 2019, 19:421.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Int J Health Policy Manag* 2012; 2:41-47
- Michalska-Jakubus 2006** Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2006; 2:45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Molinari Mesothelioma** Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Neumann 2013** Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(18): 319-26.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 - May 20,2022.
- NICE 2018/2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance [TA522]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522>. Zaktualizowane i zastąpione przez: Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive, locally advanced or

- metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable (terminated appraisal) Technology appraisal [TA674]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA674> [dostęp: 20.10.2022 r.]
- NICE DSU 2020** NICE DSU, et al., NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 2020, Decision Support Unit, University of Sheffield: [www.nicedsu.org.uk](http://www.nicedsu.org.uk).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- Opdivo ChPL** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.10.2022 r.]
- Overman 2017** Overman M. J., McDermott R., Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, *Lancet Oncol*, 2017, 8(9):1182-1191.
- Peron 2014** Péron J, et al., An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer*, 2014, 14:504.
- Poltransplant** Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> [dostęp 14.10.2021 r.]
- PTOK 2014** Kawecki A., Nawrocki S., (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2014 rok. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_01\\_Nowotwory\\_nablonkowe\\_glowy\\_i\\_szyi\\_20140807.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- PTOK 2015** Potemski P., Polkowki W., (red.). Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2015 rok. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- PTOK 2021** Krzakowski M., Jassem J., et al., Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/85620](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620) [dostęp: 05.10.2021 r.]
- PTOK 2019 czerniak** Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniak\\_i\\_skory\\_20190517.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniak_i_skory_20190517.pdf) [dostęp: 24.05.2021 r.]
- Raeside 2016** Raeside M. C., Gormly K., Neuhaus S. J. et al., Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT; a case report, *BJR Case Rep* 2016; 2: 20150295.
- Robinson 2012** Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012, 1(4): 491-496.
- Rogers 1998** Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. *Medycyna Praktyczna* 1998/05. Tłumaczył Rogula T.

- [http://www.mp.pl/download/pdf.php?id\\_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5](http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Ruback 2012** Ruback M. J. C., et al., Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. Sao Paulo Med J, 2012, 130(5):307-313
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Sharma 2017** Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.
- Shavelle 2017** Shavewille R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, Lung Cancer Int., 2017: 2782590.
- Skrzypczyk 2012** Skrzypczyk M. A., et al., Rak pęcherza moczowego w Polsce. Postępy Nauk Medycznych, 2012, 4, 311-319.
- Statystyki NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 05.12.2022 r.]
- Sternberg 2006** Sternberg C. N., et al., Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006; 42(1):50-4.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- von der Maase 2005** von der Maase H., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005; 23(21):4602-8.
- Waterhouse 2019 (dane Wnioskodawcy)** Waterhouse D., Nwokeji E., Boyd M., et al., Treatment Patterns and Outcomes of Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients in a Community Practice Setting. Presented at the IASLC World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2019; Barcelona, Spain.
- Więckowska 2015** Więckowska B, Polska, Ministerstwo Zdrowia. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. T. 1, T. 1., Warszawa 2015
- Yang 2018** Yang H., Liu H., Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial, Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(27), 2796-2803.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 20.10.2022 r.]
- Zwrotnik raka 2017** Zwrotnik raka.pl Portal onkologiczny. Jak leczyć raka pęcherza moczowego? Aktualne wytyczne. sierpień 2017. <https://www.zwrotnikraka.pl/jak-leczyc-raka-pecherza-moczowego-aktualne-wytyczne/> [dostęp: 26.10.2022 r.]