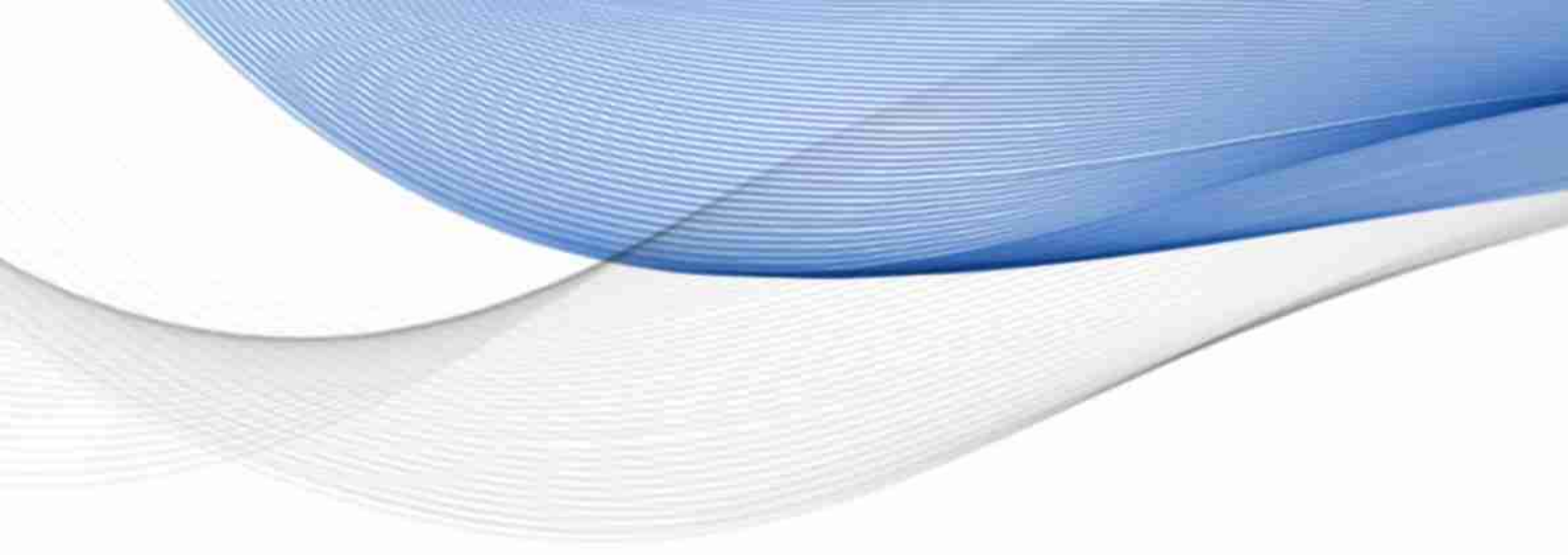




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2025

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Bristol-Myers Squibb. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	9
2 Metodyka.....	11
2.1 Populacja	12
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
2.1.1.1 Zaawansowany czerniak	14
2.1.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka.....	17
2.1.1.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca	18
2.1.1.4 Leczenie neoadjuwantowe NDRP	20
2.1.1.5 Leczenie okołoperacyjne NDRP.....	21
2.1.1.6 Złośliwy międzybłoniak opłucnej	21
2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy	24
2.1.1.8 Chłoniak Hodgkina	25
2.1.1.9 Rak głowy i szyi	27
2.1.1.10 Rak urotelialny	29
2.1.1.11 Leczenie uzupełniające raka urotelialnego.....	31
2.1.1.12 Rak jelita grubego	34
2.1.1.13 Rak przetyku	36
2.1.1.14 Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego	38
2.1.1.15 Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku	39
2.1.1.16 Rak wątrobowokomórkowy	42
2.1.1.17 Podsumowanie.....	43
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	44
2.1.2.1 Liczba pacjentów z operacyjnym NDRP	45
2.1.2.2 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	46
2.1.2.3 Częstość braku mutacji <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	47
2.1.2.4 Częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych.....	47
2.1.2.5 Pacjenci wykazujący poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$	48
2.1.2.6 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1	48
2.1.2.7 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	48
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	49
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	50
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	52

2.2	Perspektywa analizy	53
2.3	Horyzont czasowy analizy	53
2.4	Analizowane koszty	54
2.4.1	Koszty leków	54
2.4.1.1	Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ...	54
2.4.1.2	Koszty niwolumabu	56
2.4.1.3	Koszty chemioterapii	59
2.4.1.4	Koszty Keytruda®	62
2.4.2	Koszty podania	64
2.4.2.1	Koszty podania immunoterapii z chemioterapią neoadjuwantową	64
2.4.3	Koszty operacji	64
2.4.4	Koszty monitorowania leczenia	65
2.4.4.1	Diagnostyka i monitorowanie w PL	65
2.4.4.2	Monitorowanie po progresji	66
2.4.4.3	Zużycie zasobów	66
2.4.4.4	Koszty wizyt u lekarza POZ	67
2.4.4.5	Koszty wizyt specjalistycznych	68
2.4.4.6	Koszty badań obrazowych	68
2.4.4.7	Koszty procedur inwazyjnych: bronchoskopia i torakoskopia	70
2.4.5	Koszty kolejnych linii leczenia	71
2.4.5.1	Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu	72
2.4.5.1.1	Koszty chemioterapii	72
2.4.5.1.2	Koszty radioterapii	72
2.4.5.1.3	Koszty operacji	74
2.4.5.1.4	Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu	74
2.4.5.2	Koszt leczenia w stanach przerzutów odległych	74
2.4.5.2.1	Pierwsza linia leczenia przerzutów odległych	74
2.4.5.2.2	Druga linia leczenia przerzutów odległych	78
2.4.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	80
2.4.7	Koszty opieki terminalnej	81
2.5	Scenariusze analizy	82
2.5.1	Scenariusz istniejący	82
2.5.2	Scenariusze nowe	83
2.6	Analiza wrażliwości	85
2.7	Walidacja modelu	86
3	Wyniki	87
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	87
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	87

3.3	Scenariusz minimalny	93
3.4	Scenariusz maksymalny	98
3.5	Analiza wrażliwości	103
4	Ograniczenia i dyskusja	104
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	107
6	Wnioski	108
7	Aneks	109
7.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	109
7.2	Projekt programu lekowego	111
Spis rysunków		146
Spis tabel		147
Bibliografia		152

Wykaz skrótów i akronimów

1L DM	Leczenie przerzutów odległych w pierwszej linii
2L DM	Leczenie przerzutów odległych w drugiej linii
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>acute lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSA	Powierzchnia ciała pacjenta (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EBUS	Ultrasonografia wewnątrzkaszelowa (ang. <i>endobronchial ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EF	Stan wolny od progresji
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EGFR	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 7p11.2
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EUS	Ultrasonografia endoskopowa (ang. <i>endoscopic ultrasound</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IO	Leczenie immunoonkologiczne
IUAC	<i>Inter-University Accelerator Centre</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LR	Leczenie nawrotu miejscowego
MIUC	Rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
neoCT	Neoadjuwantowa chemioterapia
neoNIVO	neoadjuwantowy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią
neoPEM	neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Non-IO	Leczenie nieimmunoonkologiczne

PD	Stan po progresji
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
periNIVO	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
periPEM	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
PLCSG	Polska Grupa Badawcza Raka Płuca
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ROS1	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 6p22
RSS	Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
TNM	Klasyfikacja TNM (ang. <i>Tumor, Node, Metastasis</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Analizę kosztów terapii lekiem Opdivo® (niwolumab) przeprowadzono na tle kosztów głównego komparatora - pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periPEM) resekcyjnego NDRP. Analiza wpływu na budżet została oparta na założeniu, że zmiany udziału w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym NDRP będą odbywać się wyłącznie w obrębie immunoterapii. W związku z tym w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono neoadjuwantowej chemioterapii, która stanowi komparator dodatkowy.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczącej liczebności populacji z operacyjnym NDRP, danych literaturowych, danych z badania rejestracyjnego dla wnioskowanego wskazania oraz w oparciu o dane zaprezentowane w dotychczas opublikowanych wnioskach dotyczących leczenia NDRP. Udział w rynku poszczególnych schematów leczenia przyjęto za opinią ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w leczeniu okołoperacyjnym w ramach programu lekowego B.6, koszty podania, koszty operacji, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu skojarzonym jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe i leczenie pacjentów z populacji docelowej pembrolizumabem okołoperacyjnym (100% udziału w rynku). [REDACTED]

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny Opdivo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. Poniższy opis ograniczono do przedstawienia wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej, tj. pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK* oszacowano [REDACTED]. Po uwzględnieniu udziałów w rynku ([REDACTED]), liczbę pacjentów, która korzystałaby z ocenianej terapii oszacowano [REDACTED].

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Dla wariantu podstawowego, refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała

[REDACTED]

Leczenie preparatem Opdivo® zgodnie z proponowanym programem lekowym obejmuje łącznie maksymalnie 17 cykli. W fazie leczenia neoadjuwantowego, poprzedzającej zabieg chirurgiczny, terapia może być prowadzona do 4 cykli, z kolei w fazie leczenia adjuwantowego, po operacji, do 13 cykli. Kontynuacja leczenia jest możliwa do czasu wystąpienia progresji choroby, nawrotu, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub podjęcia decyzji lekarza o jego zakończeniu.

Z uwagi na stopniowe włączanie pacjentów do programu, część kosztów związanych z terapią osób zakwalifikowanych w trzecim i czwartym kwartale pierwszego roku analizy zostanie poniesiona w drugim roku. W konsekwencji, w drugim roku analizy uwzględnione są zarówno [REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu nowym minimalnym, refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu nowym maksymalnym, refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*.

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów leczonych okołoperacyjnie w ramach PL B.6. Przejmowanie udziału w rynku leczenia periNIVO będzie odbywało się kosztem terapii periPEM stosowanej w tym samym wskazaniu i refundowanej obecnie w ramach PL B.6. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. W Tab. 1 przedstawiono szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Szczegółowe informacje dotyczące niwolumabu (m.in. mechanizm działania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym niwolumabu ujętym w ChPL Opdivo®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Analizę kosztów terapii lekiem Opdivo® (niwolumab) przeprowadzono na tle kosztów głównego komparatora - pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periPEM) resekcyjnego NDRP. Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci periPEM przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Analiza wpływu na budżet została oparta na założeniu, że zmiany udziału w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym NDRP będą odbywać się wyłącznie w obrębie immunoterapii. W związku z tym w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono neoadjuwantowej chemioterapii, która stanowi komparator dodatkowy.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub znanej translokacji <i>ALK</i> .
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, stosowany zgodnie z ChPL.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Kryterium	Charakterystyka
Komparator (C)	- Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na związkach platyny (komparator dodatkowy)
Efekty (O)	- bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, - wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, - aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu

2 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 prognozą, 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 (rozdział 2.5.22.4.5.2.2).

2.1 Populacja

2.1.1 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:

- niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej,
- niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji,
- 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,
- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$,
- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów,
- 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,

- niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów,
- niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny,
- niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego 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,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach:
 - pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy,
 - leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie,
- 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,
- niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej,
- 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 gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-

przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 ,

- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów (ChPL Opdivo®).

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wg ChPL Opdivo®), skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla niwolumabu w poprzednim wniosku refundacyjnym dla niedrobnokomórkowego raka płuca (BIA Opdivo 2024). Oszacowania te zostały zaktualizowane i przedstawione w kolejnych podrozdziałach. W oszacowaniach nie uwzględniono danych KRN za 2020 i 2021 rok, które były zaburzone ze względu na pandemię COVID-19.

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

2.1.1.1 Zaawansowany czerniak

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 12+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 10+.

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

Tab. 2. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 737	Dane KRN
2000	1 910	
2001	1 929	
2002	2 059	
2003	2 194	
2004	2 127	
2005	2 414	
2006	2 310	
2007	2 402	
2008	2 490	
2009	2 735	
2010	2 660	
2011	2 784	
2012	3 218	
2013	3 168	
2014	3 276	

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2015	3 780	
2016	3 784	
2017	3 932	
2018	3 931	
2019	3 917	
2020	3 321	
2021	4 186	
2022	4 028	
2023	4 421	Prognoza zachorowalności, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2024	4 540	
2025	4 656	
2026	4 772	
2027	4 888	

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 772 i 4 888.

W BIA Opdivo 2023 przedstawiono dane z Warszawskiego Rejestru Nowotworów, z których wynika, że czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, z kolei czerniaki umiejscowione pozaskórnio - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2026-2027 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnio (Tab. 3).

Tab. 3. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnio	Czerniak łącznie
2026	4 772	472	5 244
2027	4 888	483	5 372

Zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania TNM według AJCC/IUAC (PTOK 2021), zaawansowany czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami odnosi się wyłącznie do przypadków w stadium III i IV. Przy szacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Opdivo® wzięto pod uwagę nie tylko liczbę nowych zachorowań na czerniaka, ale również osoby, które początkowo nie spełniają kryteriów leczenia, lecz wraz z postępem choroby mogą je spełnić na późniejszym etapie.

[Redacted text block]

Oszacowanie liczby dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry w latach 2026-2027 wraz z uwzględnieniem powyższych informacji przedstawiono w Tab. 4.

[illegible][illegible][illegible]

16

2.1.1.2 Leczenie uzupełniające czerniaka

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

Prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 772 i 4 888 (patrz rozdz. 2.1.1.1).

Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów, czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, z kolei czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2026-2027 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice (Tab. 7).

Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2026	4 772	472	5 244
2027	4 888	483	5 372

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Liczebność populacji chorych z czerniakiem, u których może być stosowane leczenie uzupełniające niwolumabem oszacowano

2.1.1.3 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 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na gwałtowny spadek zachorowań prawdopodobnie związany z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	20 017	Dane KRN
2000	19 955	
2001	19 988	
2002	20 393	
2003	20 902	
2004	21 033	
2005	21 257	
2006	21 370	
2007	21 413	
2008	21 272	
2009	21 747	
2010	21 358	
2011	21 402	
2012	22 424	
2013	22 013	
2014	22 522	
2015	22 607	
2016	23 050	
2017	22 108	
2018	21 975	
2019	22 748	
2020	19 102	
2021	20 729	

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2022	20 726	Prognoza zachorowalności, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2023	22 944	
2024	23 053	
2025	23 162	
2026	23 272	
2027	23 381	

Prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 23 272 i 23 381.

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*”.

--

Niedrobnokomórkowy rak płuca (II linia)

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

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji z zaawansowanym NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

2.1.1.4 Leczenie neoadjuwantowe NDRP

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na gwałtowny spadek zachorowań prawdopodobnie związany z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+ (rozdział 2.1.1.3).

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 23 272 i 23 381.

Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych literaturowych (zweryfikowane przez ekspertów klinicznych) i opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chorych z operacyjnym rakiem płuca w Polsce. Badanie ankietowe i spotkanie doradcze opisano w BIA Opdivo 2024.

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

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

Tab. 12. Oszacowana liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego.

Parametr	2026	2027
Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce (ICD 10: C34) w wieku ≥ 15 lat	23 272	23 381
Odsetek chorych z NDRP	82,5%	
Liczba dorosłych chorych z NDRP	19 199	19 289

* wg 7. edycji klasyfikacji TNM;

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z operacyjnym NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi

2.1.1.5 Leczenie okołoperacyjne NDRP

Oszacowania dotyczące wielkości populacji wszystkich pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ i u których wnioskowana technologia może być stosowana, przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

2.1.1.6 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 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Tab. 13. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	153	Dane KRN
2000	133	
2001	155	
2002	173	
2003	193	
2004	204	
2005	183	
2006	210	
2007	244	
2008	212	
2009	278	
2010	277	
2011	270	
2012	315	
2013	339	
2014	306	
2015	338	
2016	336	
2017	344	
2018	281	
2019	352	
2020	316	
2021	267	
2022	278	
2023	386	Proгноza zachorowalności, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii – zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2024	396	
2025	405	
2026	415	
2027	425	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

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

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 17. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	3 831	Dane KRN
2000	3 858	
2001	3 929	
2002	4 167	
2003	4 157	
2004	4 027	
2005	4 293	
2006	4 310	
2007	4 405	
2008	4 624	
2009	5 033	
2010	4 858	
2011	4 793	
2012	5 081	
2013	5 348	
2014	5 187	
2015	5 437	
2016	5 413	
2017	5 413	
2018	5 485	
2019	5 398	
2020	4 571	
2021	5 126	
2022	5 439	Prognoza zachorowalności, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2023	5 962	
2024	6 051	
2025	6 141	
2026	6 231	
2027	6 321	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 6 231 i 6 321.

Roczna liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym u których wnioskowana technologia może być zastosowana

2.1.1.8 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 Poltransplant).

Tab. 19. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
2023	158	1 116
2022	147	993
2021	111	968
2020	133	127
2019	131	112
2018	123	125
2017	119	121

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Rok	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (Statystyki NFZ)
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 (Tab. 20).

Tab. 20. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

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

[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]

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

2.1.1.9 Rak głowy i szyi

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 22. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	5 998	Dane KRN
2000	6 065	
2001	5 954	
2002	6 028	
2003	6 131	
2004	6 047	
2005	6 426	
2006	6 195	
2007	6 288	
2008	6 505	
2009	6 591	
2010	6 321	
2011	6 303	
2012	6 604	
2013	6 622	
2014	7 061	
2015	7 358	
2016	7 017	
2017	6 848	
2018	6 659	
2019	6 787	
2020	6 105	
2021	6 915	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2022	6 586	
2023	7 126	
2024	7 174	
2025	7 223	
2026	7 271	
2027	7 319	Prognoza zachorowalności, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

2.1.1.10 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 Raporty). 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 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN).

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

Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	2 475	Dane KRN
2000	2 492	
2001	2 505	
2002	2 584	
2003	2 805	
2004	2 795	
2005	2 741	
2006	2 806	
2007	2 988	
2008	3 006	
2009	3 146	
2010	3 111	
2011	3 236	
2012	3 224	
2013	3 413	
2014	3 423	
2015	3 804	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2016	3 823	
2017	3 955	
2018	3 973	
2019	4 147	
2020	4 117	
2021	3 866	
2022	3 927	
2023	4 297	Prognoza zachorowań, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2024	4 378	
2025	4 459	
2026	4 541	
2027	4 622	

Rak urotelialny (I linia)

Rak uroterialny (II linia)

[illegible]

2.1.1.11 Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu¹ (ICD-10: C65-67) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 27. 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 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 863	Dane KRN
2000	5 427	
2001	5 256	
2002	5 591	
2003	5 733	
2004	5 840	
2005	6 128	
2006	6 013	
2007	6 311	
2008	6 724	
2009	6 947	
2010	6 882	
2011	6 718	
2012	7 259	
2013	7 528	

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2014	7 461	
2015	7 819	
2016	7 939	
2017	7 914	
2018	8 185	
2019	8 042	
2020	6 947	
2021	7 528	
2022	7 401	
2023	8 749	
2024	8 899	Prognoza zachorowań, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2025	9 049	
2026	9 198	
2027	9 348	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 9 198 i 9 348.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.1.12 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 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	11 315	Dane KRN
2000	11 543	
2001	12 566	
2002	12 945	
2003	13 539	
2004	13 716	
2005	14 821	
2006	14 780	
2007	15 529	
2008	15 762	
2009	16 072	
2010	16 049	
2011	16 504	
2012	17 200	
2013	17 564	
2014	18 300	
2015	18 802	
2016	18 780	
2017	18 541	
2018	19 016	
2019	18 852	
2020	16 154	
2021	17 956	
2022	18 861	
2023	21 113	Prognoza zachorowań, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2024	21 495	
2025	21 877	
2026	22 258	
2027	22 640	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C1-C20) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 22 258 i 22 640.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

2.1.1.13 Rak przełyku

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

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

Tab. 32. Oszacowania liczby chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	1 290	Dane KRN
2000	1 264	
2001	1 309	
2002	1 306	
2003	1 275	
2004	1 395	
2005	1 316	
2006	1 303	
2007	1 336	
2008	1 248	
2009	1 324	
2010	1 200	
2011	1 310	
2012	1 452	
2013	1 363	
2014	1 362	
2015	1 449	
2016	1 532	
2017	1 436	
2018	1 496	
2019	1 498	

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2020	1 354	Prognoza zachorowań, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2021	1 376	
2022	1 369	
2023	1 483	
2024	1 492	
2025	1 502	
2026	1 511	
2027	1 521	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem przełyku (ICD-10: C15) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 1 511 i 1 521.

Rak przełyku (I linia)

Rak przełyku (II linia)

[illegible]

[REDACTED]

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

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

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).

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

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2018	5 265	
2019	5 264	
2020	4 614	
2021	4 818	
2022	4 916	
2023	5 276	Prognoza zachorowań, nie uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (okres pandemii - zmniejszona liczba diagnozowania chorych)
2024	5 221	
2025	5 284	
2026	5 288	
2027	5 293	

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 PD-L1 CPS ≥ 5 .

[illegible]

41

2.1.1.16 Rak wątrobowokomórkowy

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

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowań z powodu raka wątroby (ICD-10: C22) w latach 1999-2022 (wykluczono dane za 2020 i 2021 rok ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 39. Oszacowania liczby chorych z rakiem wątroby (ICD-10: C22) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).

Rok	Liczba chorych
1999	1 728
2000	1 594
2001	1 645
2002	1 466
2003	1 558
2004	1 442
2005	1 374
2006	1 578
2007	1 440
2008	1 420
2009	1 430
2010	1 478
2011	1 415
2012	1 561
2013	1 552
2014	1 480
2015	1 573
2016	1 529
2017	1 508
2018	1 543
2019	1 504
2020	1 277
2021	1 367
2022	1 526

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z rakiem wątroby (ICD-10: C22) w kolejnych latach analizy (2026-2027) równą 1 526 chorych (dane KRN za 2022 r.).

Zgodnie z danymi literaturowymi rak wątrobowokomórkowy to najczęściej występujący pierwotny nowotwór złośliwy wątroby i stanowi około 90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków pierwotnego raka wątroby (Krzakowski 2022, Krawczyk 2015).

Kolejnym krokiem było oszacowanie częstości występowania nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. W Polsce brak jest szczegółowych danych dotyczących rozkładu stadiów zaawansowania HCC. Jednakże, ze względu na ograniczoną dostępność programów przesiewowych, wielu pacjentów jest diagnozowanych w późnym stadium choroby, co ogranicza możliwości leczenia i pogarsza rokowanie.

Częstość występowania nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego zaczerpnięto z wyników badania *Bracco* opisanego w 2024 roku. Badanie opublikowane w *World Journal of Gastrointestinal Oncology* (2024) miało charakter retrospektywnej analizy kohortowej. Oceniono dokumentację kliniczną 324 pacjentów z rozpoznanym HCC, klasyfikując ich według systemu BCLC. Analizowano dane demograficzne, cechy guza, funkcję wątroby (Child-Pugh), obecność zakrzepicy żyły wrotnej i przerzutów. Dane statystyczne opracowano przy użyciu metod opisowych i porównawczych. Celem było określenie rozkładu stadiów BCLC oraz czynników wpływających na wybór terapii.

Zgodnie z tym co przedstawiono w artykule *Bracco 2024*, stadium B (pośrednie, uwzględniające nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego) występuje z częstością 23%, a C (zaawansowane) z częstością 34%. W związku z celu oszacowania liczby chorych założono, że nieoperacyjny lub zaawansowany rak wątrobowokomórkowy występuje z częstością 57%.

Tab. 40. Liczba chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych z pierwotnym nowotworem wątroby	1 526
Odsetek chorych z rakiem wątrobowokomórkowym	90,0%
Liczba chorych z rakiem wątrobowokomórkowym	1 373
Odsetek chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym	57,0%
Liczba chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym	783

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 783 chorych w I roku i II roku analizy.

2.1.1.17 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED]

Tab. 41. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	I rok	II rok
Zaawansowany czerniak	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie uzupełniające czerniaka	[REDACTED]	[REDACTED]
NDRP (I linia)	[REDACTED]	[REDACTED]
NDRP (II linia)	[REDACTED]	[REDACTED]
NDRP (leczenie neoadjuwantowe)	[REDACTED]	[REDACTED]

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Parametr	I rok	II rok
NDRP (leczenie okołoperacyjne)	■	■
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	■	■
Rak nerki (I linia)	■	■
Rak nerki (II linia)	■	■
Chłoniak Hodgkina	■	■
Rak głowy i szyi	■	■
Rak urotelialny (I linia)	1 500-3 600	1 500-3 600
Rak urotelialny (II linia)	■	■
Leczenie uzupełniające raka urotelialnego	■	■
Rak jelita grubego	■	■
Rak przełyku (I linia)	■	■
Rak przełyku (II linia)	■	■
Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego	■	■
Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	■	■
Rak wątrobowokomórkowy	783	783
Łącznie	■	■

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Opdivo® brzmi:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Proponowana kategoria dostępności produktu Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią obejmuje finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” za odpłatnością bezpłatnie. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

- rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIB (pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji);
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie

zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;
- 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;
- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.6) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Liczba pacjentów z operacyjnym NDRP

Warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Opdivo® jest rozpoznanie histologiczne NDRP oraz możliwość przeprowadzenia doszczętnej resekcji miększu płucnego.

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono ankietę wśród ekspertów klinicznych, której celem było określenie liczby pacjentów poddawanych rocznie radykalnej operacji z powodu NDRP. W ankiecie wzięło udział czterech ekspertów. Wyniki przeprowadzonej ankiety przedstawiono w Tab. 42.



(Tab. 42).

W ramach niniejszej analizy, roczną liczbę pacjentów z NDRP, u których nowotwór jest resekcyjny, przyjęto zgodnie z opinią ekspertów. 




Tab. 42. Liczba pacjentów rocznie poddawanych radykalnej operacji z powodu NDRP w Polsce.

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
Liczba pacjentów rocznie poddawanych radykalnej operacji z powodu NDRP w Polsce	■	■	■	■	■
■					

2.1.2.2 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania

Warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Opdivo® jest potwierdzony stopień zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca II-IIIb, zgodnie z 8. edycją klasyfikacji TNM. Rozkład pacjentów w poszczególnych stadiach choroby po przeprowadzonej operacji oparto na danych pochodzących z Polski, które zostały przedstawione w publikacji Zbytniewski 2023.

Analizowane dane pochodzą z retrospektywnego przeglądu bazy Polskiej Grupy Badawczej Raka Płuca (PLCSG), obejmującej informacje z 30 ośrodków torakochirurgicznych w Polsce. Baza zawiera szczegółowe dane dotyczące każdej operacji raka płuca przeprowadzonej w kraju. Ośrodki uwzględnione w bazie PLCSG mają obowiązek przekazywania pełnych informacji na temat pacjentów, stopnia zaawansowania choroby, zastosowanej techniki operacyjnej, zakresu zabiegu, powikłań oraz przebiegu wizyt kontrolnych. Wszystkie zgromadzone dane trafiają do centralnego rejestru, gdzie są przechowywane i analizowane. Do badania zakwalifikowano 31 777 pacjentów operowanych z powodu NDRP w latach 2007-2020. Stopień zaawansowania choroby u pacjentów uczestniczących w badaniu określano na podstawie 8. edycji klasyfikacji TNM (Zbytniewski 2023).

Wśród wszystkich pacjentów opisanych w publikacji Zbytniewski 2023, u 2 565 (8,1%) z nich po resekcji stwierdzono stopień zaawansowania IIA, u 6 726 (21,2%) - IIB, u 5 863 (18,5%) - IIIA, a u 1 361 (4,3%) - IIIB.

W ramach niniejszej analizy, odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby przyjęto za publikacją Zbytniewski 2023. Założono, że:

- 8,1% pacjentów z rakiem płuca jest w IIA stopniu zaawansowania,
- 21,2% pacjentów z rakiem płuca jest w IIB stopniu zaawansowania,
- 18,5% pacjentów z rakiem płuca jest w IIIA stopniu zaawansowania,
- 4,3% pacjentów z rakiem płuca jest w IIIB stopniu zaawansowania (Tab. 43).

Tab. 43. Odsetek pacjentów z NDRP po operacji w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca (Zbytniewski 2023).

Stopień zaawansowania	Udział, % (n)
IIA	8,1 (■)
IIB	21,2 (■)
IIIA	18,5 (■)
IIIB	4,3 (■)

2.1.2.3 Częstość braku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia Opdivo® jest nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

W celu zachowania spójności z innymi analizami wpływu na budżet ocenianymi przez AOTMiT we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii, częstość występowania braku mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* przyjęto zgodnie z ostatnią analizą wpływu na budżet opracowaną dla leku Opdivo® (numer zlecenia MZ 4/2024, BIA Opdivo 2024). Uwzględnione w ramach BIA Opdivo 2024 założenie dotyczące braku mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* opierało się na danych przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022). Założenie to nie zostało zakwestionowane przez analityków AOTMiT.

W ramach niniejszej analizy, częstość braku mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* przyjęto za publikacją PTOK 2022, zgodnie z założeniami analizy Opdivo® NDRP BIA 2024. Należy dodać, że te wartości są zgodne z najnowszymi wytycznymi opublikowanymi w PTOK 2025. Przyjęto, że częstość występowania braku mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* i *ROS1* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi 82,5%.

2.1.2.4 Częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Opdivo® jest potwierdzona ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych.

Częstość wykonywania testów oceniających poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oparto na publikacji Kowalskiego (Kowalski 2024), przedstawiającej wyniki badania POL-MOL. Celem tego badania było określenie częstości wykonywania testów molekularnych u polskich pacjentów z NDRP. Do badania włączono 1 001 pacjentów poddawanych leczeniu ogólnoustrojowemu z powodu NDRP. Jednym z rejestrowanych testów była ocena immunohistochemiczna ligandu 1 dla receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Dzięki zastosowaniu procedury ważenia wyników, uzyskane dane są reprezentatywne dla populacji polskich pacjentów leczonych z powodu NDRP. W badaniu odnotowano, że 49,0% pacjentów z NDRP poddano ocenie ekspresji PD-L1 (Kowalski 2024).

W ramach niniejszej analizy, częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych przyjęto za publikacją Kowalski 2024. Założono, że odsetek ten wyniesie 49,0%.

2.1.2.5 Pacjenci wykazujący poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Opdivo® jest wykazywanie przez pacjenta ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na poziomie $\geq 1\%$.

Odsetek dorosłych pacjentów z operacyjnym NDRP w stadium zaawansowania II-IIIB (wg 8 edycji klasyfikacji TNM) bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zaczerpnięto z badania CheckMate 77T. W badaniu tym ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach nowotworowych stwierdzono u 55,5% pacjentów.

2.1.2.6 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Opdivo® jest stopień sprawności według skali ECOG określony na 0-1.

W celu zachowania spójności z innymi analizami wpływu na budżet ocenianymi przez AOTMiT we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii, obecność stopnia sprawności wg skali ECOG wynoszący 0-1 przyjęto zgodnie z ostatnią analizą BIA dla leku Opdivo® (numer zlecenia MZ 4/2024, BIA Opdivo 2024).

2.1.2.7 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 44 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy), z kolei w Tab. 45 podsumowano ostateczną wielkość populacji docelowej w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

Tab. 44. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba pacjentów z operacyjnym NDRP			Ankieta (średnia z 4 odpowiedzi klinicystów) (rozdział 2.1.2.1, Tab. 42)
2.	Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania	IIA: 8,1% IIB: 21,2% IIIA: 18,5% IIIB: 4,3%		Zbytnewski 2023 (rozdział 2.1.2.2)
	Liczba pacjentów			oszacowanie na podstawie powyższych założeń (wyniki dla

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
				poszczególnych stopni zaawansowania zsumowano)
3.	Częstość braku mutacji <i>EGFR</i> oraz re-aranżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	82,5%		PTOK 2025 (rozdział 2.1.2.3)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
4.	Częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych	49,0%		Kowalski 2024 (rozdział 2.1.2.4)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	Pacjenci wykazujący poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$	55,5%		CheckMate 77T (rozdział 2.1.2.5)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
6.	Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1	■		Założenie konserwatywne (rozdział 2.1.2.6)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Tab. 45. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdziały 2.1.2.1-2.1.2.6; Tab. 44
Minimalny	■	■	Rozdział 2.5.2;
Maksymalny	■	■	Rozdział 2.5.2

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych NFZ za 2024 rok (Uchwała Rady NFZ).

Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym Obwieszczeniu MZ, niwolumab jest obecnie refundowany w Polsce w ramach ośmiu programów lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie 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 raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B. 77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”,
- B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61. C65, C66, C67. C68)” (Obwieszczenie MZ).

Według danych NFZ, w 2024 roku, niwolumabem było leczonych łącznie 7 015 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach poszczególnych programów lekowych podsumowano w Tab. 46.

Tab. 46. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach poszczególnych programów lekowych.

Program lekowy	Liczba pacjentów
B.4.	89
B.6.	1 993
B.10.	1 605
B.52.	217
B.58.	967
B.59.	1 875
B. 77.	92
B.141.FM.	177
SUMA	7 015

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

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

- wielkość populacji docelowej oszacowano w rozdziale 2.1.2 (oraz rozdziale 2.5.2 dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego),
- założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy, co jest spójne z obserwowaną dynamiką włączania pacjentów do programów lekowych,
- w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci leczeni są periPEM (Keytruda®) w ramach programu lekowego B.6,
- [REDACTED],
- pozytywna decyzja refundacyjna dla niwolumabu spowoduje [REDACTED] periPEM, który w scenariuszu nowym wyniesie [REDACTED],
- w ramach scenariusza minimalnego założono, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W scenariuszu maksymalnym założono, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podział rynku

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu operacyjnego raka płuca, uzyskanej na drodze badania ankietowego.

W ramach przeprowadzonej ankiety, klinicyści zostali poproszeni o wskazanie, jaki odsetek pacjentów z populacji docelowej: dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*, będzie korzystał z leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w I, II i III roku refundacji oraz jak rozłożą się udziały w rynku, przy założeniu, że po około roku refundacji pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym u pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, do refundacji wejdzie również leczenie okołooperacyjne niwolumabem.

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto założenie o braku refundacji niwolumabu. W scenariuszu nowym założono wejście niwolumabu do refundacji od 2026 roku. Ankietowani eksperci wskazywali udziały poszczególnych substancji czynnych dla każdego roku osobno. Na podstawie otrzymanych wartości wyliczono średni udział poszczególnych substancji czynnych w rynku.

Scenariusz istniejący

Analiza wpływu na budżet została oparta na założeniu, że zmiany udziału w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym NDRP będą odbywać się wyłącznie w obrębie immunoterapii. W związku z tym, w scenariuszu istniejącym, w leczeniu okołooperacyjnym NDRP założono, że wszyscy pacjenci są leczeni pembrolizumabem.

Scenariusz nowy

W celu opracowania scenariusza nowego, klinicystom zadano pytania jak będzie wyglądał udział (wyrażony w %) pacjentów leczonych okołooperacyjnym niwolumabem lub pembrolizumabem wśród wszystkich pacjentów operowanych z powodu NDRP. Założono, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu (I rok refundacji periNIVO), refundacja periPEM będzie trwała od roku (II rok refundacji periPEM). Pytania zadane klinicystom dotyczyły I i II roku refundacji niwolumabu (odpowiednio II i III roku refundacji pembrolizumabu).

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, udział niwolumabu w rynku, którego finansowanie uwzględniono w ramach scenariusza nowego, osiągnie wartość [REDACTED] periPEM, który w stosunku do niwolumabu będzie wtedy odpowiednio w II i III roku refundacji.

Tab. 47. Rozłożenie udziałów pacjentów z leczeniem okołooperacyjnym niwolumabem lub pembrolizumabem wśród wszystkich pacjentów operowanych z powodu NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w I i II roku refundacji periNIVO (Ankieta 2025).

Terapia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
I rok refundacji periNIVO, II rok refundacji periPEM					
periPEM	■	■	■	■	■
periNIVO	■	■	■	■	■
II rok refundacji periNIVO, III rok refundacji periPEM					

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Terapia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
periPEM	■	■	■	■	■
periNIVO	■	■	■	■	■

Biorąc pod uwagę, że w analizie założono wymianę udziałów rynkowych wyłącznie w obrębie immunoterapii, wyniki z powyższej ankiety wskazują, że średnie udziały rynkowe pomiędzy periNIVO a periPEM będą rozkładać się w stosunku ■. Zgodnie z odpowiedziami klinicystów, leczenie okołooperacyjne niwolumabem ■ pembroлизumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym.

Wykorzystując powyższe dane, tj. opinie klinicystów, przygotowano podsumowanie założeń wykorzystanych w niniejszym raporcie, dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP w horyzoncie czasowym analizy.

W ramach scenariusza istniejącego analizy wpływu na budżet założono brak refundacji niwolumabu i finansowanie pembroлизumabu. W ramach scenariusza nowego, udział pembroлизumabu w rynku ■ (Tab. 48).

Tab. 48. Podsumowanie średnich udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Substancja czynna	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		I rok	II rok
Pembroлизumab	■	■	■
Niwolumab	■	■	■

Tab. 49. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Oszacowane na podstawie założeń z rozdziału 2.1.2 i 2.1.4
Minimalny	■	■	Oszacowane na podstawie założeń z rozdziału 2.5.2
Maksymalny	■	■	Oszacowane na podstawie założeń z rozdziału 2.5.2

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.2-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 50. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Wariant	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 44
	minimalny	■	■	
	maksymalny	■	■	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0		Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 49
	minimalny	■	■	
	maksymalny	■	■	

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 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 2023).

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 leków i ich podania (wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego oraz substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

2.3 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 przebieg 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.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji, który odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

2.4 Analizowane koszty

W ramach analizy wpływu na budżet, koszty uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu ekonomicznego bez uwzględnienia dyskontowania - odzwierciedla to rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (AE 2025).

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty operacji,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

2.4.1 Koszty leków

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca ubiega się o refundację niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Niwolumab na dzień 26 sierpnia 2025 r. jest refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej „1144.0, Niwolumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie 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 raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B. 77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”,
- B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61. C65, C66, C67. C68)” (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej niwolumabu.

2.4.1.2 Koszty niwolumabu

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Opdivo®:

- 1 fiolka 10 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml,
- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml.

Wnioskowana cena zbytu netto niwolumabu Opdivo® wynosi 5915,61 PLN i 2366,24 PLN, odpowiednio dla obu dawek (Tab. 51).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), zobowiązując się do sprzedaży leku Opdivo® w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [REDACTED], odpowiednio za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i 1 fiol. po 4 ml. Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Koszty niwolumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka niwolumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	5915,61	6270,55	6772,19	6772,18	bezpłatny	100	67,72
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	2366,24	2508,21	2708,87	2708,87	bezpłatny	40	67,72
Z RSS							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml		█	█	█	█	█	█
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml		█	█	█	█	█	█

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania, zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle w fazie leczenia neoadjuwantowego, a następnie leczenie adjuwantowe niwolumabem w dawce 480 mg w monoterapii co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli (ChPL Opdivo). Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%.

Koszty leczenia neoadjuwantowego niwolumabem są uwzględniane proporcjonalnie do przewidywanego odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego CheckMate-77T. Szczegółowe wartości odsetków przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia niwolumabem (CheckMate-77T, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Numer cyklu leczenia	Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia neoadjuwantowego
1 (neoadj.)	██████████
2 (neoadj.)	██████████
3 (neoadj.)	██████████
4 (neoadj.)	██████████

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia periNIVO mogą kontynuować leczenie immunoterapią po zabiegu chirurgicznym. Wycena kosztów związanych z leczeniem pooperacyjnym (adjuwantowym) opiera się na trzech kluczowych parametrach:

1. Procentowym udziale pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe,
2. Okresie pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego,
3. Czasie trwania terapii adjuwantowej, uwzględniającym medianę czasu leczenia oraz maksymalny dopuszczalny okres stosowania immunoterapii.

Wszystkie trzy parametry zostały zestawione w Tab. 53.

Tab. 53. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego niwolumabem†.

Parametr	periNIVO
% pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe po operacji	██████████
Opóźnienie między operacją a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego*	██████████
Mediana liczby cykli leczenia**	13
Maksymalna liczba cykli leczenia	13

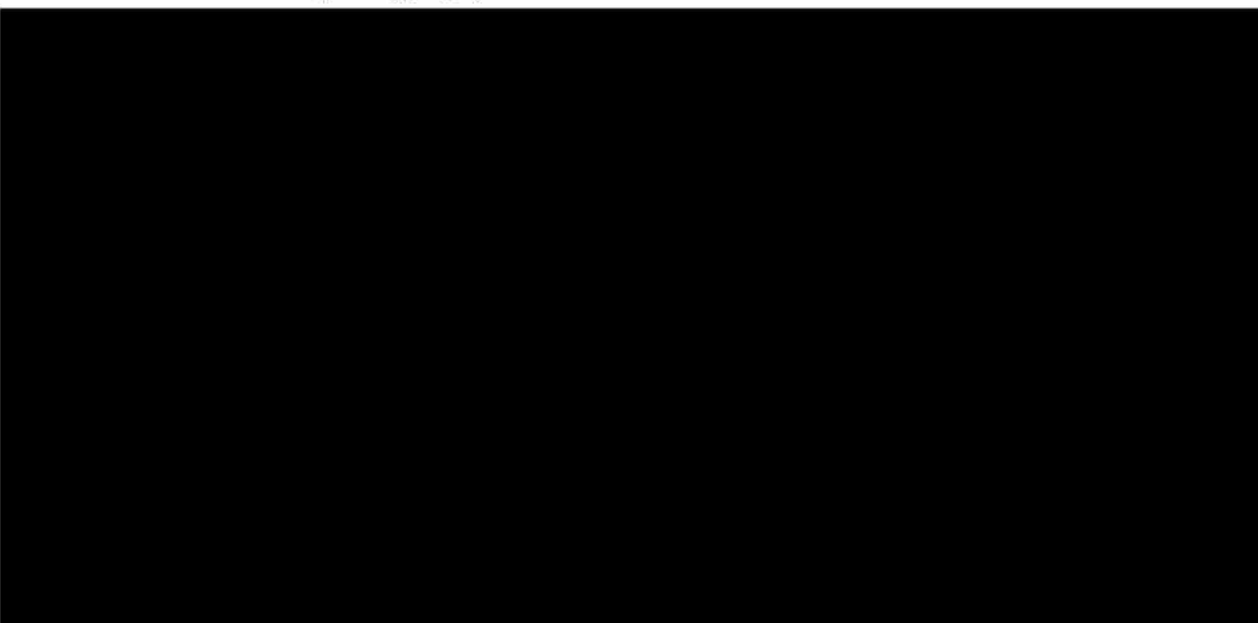
* Zaokrąglone do najbliższej całkowitej liczby cykli modelu

** W analizie podstawowej czas podawania niwolumabu po operacji jest określany na podstawie krzywej przeżycia (KM) leczenia z badania CheckMate-77T

† dane z pierwszej analizy pośredniej z badania CheckMate-77T

Model uwzględnia modyfikację kosztów leczenia adjuwantowego poprzez zastosowanie dwóch kluczowych czynników. Po pierwsze, koszty immunoterapii adjuwantowej są przypisywane wyłącznie pacjentom kontynuującym leczenie, a ich naliczanie rozpoczyna się zgodnie z określonym okresem pooperacyjnym tj. dla pacjentów z ramienia periNIVO koszty adjuwantowego niwolumabu są uwzględniane dla [REDACTED]. Po drugie, model uwzględnia rozkład przerywania terapii w czasie, który w analizie podstawowej dla periNIVO opiera się na krzywej Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia, wyznaczonej dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T (Ryc. 1). W związku z faktem, iż czas obserwacji w badaniu przekraczał maksymalny dopuszczalny czas terapii (13 cykli 3-tygodniowych), nie było konieczne stosowanie ekstrapolacji tej krzywej.

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia adjuwantowego immunoterapią (w ramach schematu okołooperacyjnego).



2.4.1.3 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową jako leczenie neoadjuwantowe. Technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji także obejmują leczenie chemioterapią tj. pembrolizumab skojarzony z chemioterapią dwulekową jako leczenie neoadjuwantowe. Zgodnie z protokołem badań CheckMate-77T, KEYNOTE-671 [REDACTED], w skład chemioterapii dwulekowej wchodzi połączenia cisplatyny, pemetreksedu, gemcytabiny, winorelbiny, docetakselu, karboplatyny, paklitakselu. Koszty NFZ za mg powyższych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 56.

Udział poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym w ramach schematów periNIVO i periPEM oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych CheckMate-77T oraz KEYNOTE-671, odpowiednio dla niwolumabu i pembrolizumabu. (Tab. 87). Koszty leczenia w fazie neoadjuwantowej zostały uwzględnione proporcjonalnie do odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, zgodnie z danymi

pochodzącymi z odpowiednich badań klinicznych. Szczegółowe wartości przedstawiono w Tab. 88.

Schemat chemioterapii	periNIVO	periPEM
Cisplatyna + pemetreksed	22,0%	56,9%
Cisplatyna + gemcytabina	0,0%	43,1%
Cisplatyna + winorelbina	0,0%	0,0%
Cisplatyna + docetaksel	4,4%	0,0%
Karboplatyna + paklitaksel	49,8%	0,0%
Karboplatyna + pemetreksed	23,8%	0,0%
Karboplatyna + gemcytabina	0,0%	0,0%
Karboplatyna + winorelbina	0,0%	0,0%
Karboplatyna + docetaksel	0,0%	0,0%

Numer cyklu leczenia	periNIVO	periPEM
1 (neoadj.)	████	████
2 (neoadj.)	████	████
3 (neoadj.)	████	████
4 (neoadj.)	████	████

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2025 za danymi dla maja 2025 r. (DGL 2025). W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawki na poziomie 100%.

Tab. 56. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna	900 mg	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,25	DGL 2025
Cisplatyna	75 mg/m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,61	
Paklitaksel	175 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,39	
Gemcytabina	1250 mg/ m ² pc.	Dożylnie	2 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,06	
Pemetreksed	500 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,43	
Docetaksel	75 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	1,05	
Winorelbina	25 mg/ m ² pc.	Dożylnie	2 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	2,10	

2.4.1.4 Koszty Keytruda®

Koszty pembrolizumabu uzyskano na podstawie ostatnich dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ, pembrolizumab (Keytruda®) refundowany jest w jednym opakowaniu 1 fiol. 4 ml, w ramach dziesięciu programów lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM.; B.148.; B.159.) (MZ 2025).

Średni koszt za mg pembrolizumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za 2024 rok oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2024 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2024). Do oszacowania liczby rozliczonych mg pembrolizumabu wykorzystano dane z dziewięciu programów lekowych, w których jest on refundowany (refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego B.141.FM rozpoczęła się 1 lipca 2025 roku, w związku z czym dane dotyczące 2024 roku nie uwzględniają pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach tego programu lekowego) (Tab. 57). Średni koszt NFZ za mg pembrolizumabu oszacowano w Tab. 58.

Tab. 57. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.4.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka jelita grubego	463 123
B.6.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	6 926 727
B.9.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka piersi	3 536 780
B.10.	Leki w programie lekowym - leczenie pacjentów z rakiem nerki	836 316
B.52.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi	818 176
B.58.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka	178 393
B.59.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	1 401 330
B.148.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka endometrium	4 400
B.159.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka szyjki macicy	95 065
SUMA		14 260 310,36

Tab. 58. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2024).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2024 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
14 260 310,36	942 187 036,51	66,07

Zgodnie z ChPL, w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Keytruda® stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Keytruda® w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (ChPL Keytruda). Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%.

Koszty leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem są uwzględniane proporcjonalnie do przewidywanego odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego KEYNOTE-671. Szczegółowe wartości odsetków przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia pembrolizumabem (KEYNOTE-671, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Numer cyklu leczenia	Proporcje pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia neoadjuwantowego
1 (neoadj.)	██████
2 (neoadj.)	██████
3 (neoadj.)	██████
4 (neoadj.)	██████

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia periPEM mogą kontynuować leczenie immunoterapią po zabiegu chirurgicznym. Wycena kosztów związanych z leczeniem pooperacyjnym (adjuwantowym) opiera się na trzech kluczowych parametrach:

1. Procentowym udziale pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe,
2. Okresie pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego,
3. Czasie trwania terapii adjuwantowej, uwzględniającym medianę czasu leczenia oraz maksymalny dopuszczalny okres stosowania immunoterapii.

Wszystkie trzy parametry zostały zestawione w Tab. 60.

Tab. 60. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego pembrolizumabem.

Parametr	periPEM
% pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe po operacji	██████
Opóźnienie między operacją a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego*	██████
Mediana liczby cykli leczenia**	13
Maksymalna liczba cykli leczenia	13

Parametr	periPEM
----------	---------

* Zaokrąglone do najbliższej całkowitej liczby cykli modelu

Model BIA, podobnie jak w przypadku niwolumabu, uwzględnia modyfikację kosztów leczenia adjuwantowego pembrolizumabem poprzez zastosowanie dwóch kluczowych czynników. Po pierwsze, koszty immunoterapii adjuwantowej są przypisywane wyłącznie pacjentom kontynuującym leczenie, a ich naliczanie rozpoczyna się zgodnie z określonym okresem pooperacyjnym tj. dla pacjentów z ramienia periPEM koszty adjuwantowego pembrolizumabu są uwzględniane dla [REDACTED]. Po drugie, model uwzględnia rozkład przerywania terapii w czasie, który w analizie podstawowej dla periNIVO opiera się na krzywej Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia, wyznaczonej dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T (Ryc. 1). W przypadku terapii periPEM, tempo przerywania leczenia oszacowano na podstawie mediany liczby podanych dawek w badaniu KEYNOTE-671.

2.4.2 Koszty podania

2.4.2.1 Koszty podania immunoterapii z chemioterapią neoadjuwantową

Podanie leku Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią odbywa się w 1. dniu cyklu leczenia (cykl 21-dniowy). W przypadku, gdy chemioterapia jest podawana raz w cyklu, całkowity koszt podania ogranicza się do kosztu podania immunoterapii w ramach programu lekowego, ponieważ oba leki są podawane tego samego dnia. W sytuacji, gdy chemioterapia (gemcytabina lub winorelbina) jest podawana dwukrotnie w trakcie cyklu (drugi raz bez immunoterapii), koszt podania naliczany jest dwukrotnie na cykl.

Analogiczny schemat podania i rozliczeń dotyczy leku Keytruda® stosowanego w ramach terapii skojarzonej z chemioterapią.

Podania obu terapii rozliczane są w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 61.

Tab. 61. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 20/2025/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie programu lekowego – leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej).

2.4.3 Koszty operacji

Koszty leczenia chirurgicznego w modelu zostały oszacowane na podstawie odsetka pacjentów kwalifikujących się do resekcji chirurgicznej oraz kosztu operacji.

W odniesieniu do poszczególnych strategii terapeutycznych, odsetek pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu został określony na podstawie danych z odpowiednich badań klinicznych: dla periNIVO wykorzystano dane z badania CheckMate-77T, z kolei dla periPEM – dane z badania KEYNOTE-671. Z uwagi na brak związku między ekspresją PD-L1 a techniczną wykonalnością zabiegu chirurgicznego, dane dotyczące operacji w modelu oparto na danych z populacji ITT. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej przedstawiono w Tab. 62.

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) i D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej), pominięto grupę D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej), ponieważ zgodnie z jej charakterystyką, nie obejmuje procedur typowych dla resekcji płuca, np. lobektomii. Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji w 2023 roku wg statystyk JGP (NFZ 2023). Oszacowanie zestawiono w Tab. 63.

Tab. 62. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej.

Schemat leczenia	Odsetek oddanych operacji	Źródło
periNIVO	77,7%	CheckMate-77T ITT
periPEM	82,1%	KEYNOTE-671

Tab. 63. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2023).

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Udział w hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
D01 ZŁOŻONE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ	4 665	38%	47 200,66
D02 KOMPLEKSOWE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ	7 562	62%	37 572,49
Średnia			41 245,95

2.4.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnicowane są w modelu w zależności od stanu zdrowia pacjenta – przed progresją i po progresji choroby. W okresie przed progresją uwzględniono odrębne koszty monitorowania dla leczenia w ramach programu lekowego immunoterapią (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, leczenia adjuwantowego. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnych linii leczenia, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia.

2.4.4.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o objęcie niwolumabu refundacją w ramach obowiązującego programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w modelu przyjęto, że koszty monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w programie odpowiadają wysokości ryczałtu za diagnostykę w programie B.6. Analogiczne założenie przyjęto dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Oszacowanie tych kosztów przedstawiono w Tab. 64.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń w ramach programu lekowego B.6 nie uwzględnia się osobno kosztów kwalifikacji do programu ani oceny skuteczności terapii, w modelu również dla oszacowania kosztów leczenia immunoterapią nie uwzględniono kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego.

Tab. 64. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00 zł	6950,79

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej).

2.4.4.2 Monitorowanie po progresji

W ramach kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty związane z wizytami specjalistycznymi.

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że wizyty specjalistyczne będą odbywały się co 1 miesiąc (12 wizyt w roku), przy czym długość monitorowania po progresji przyjęto na jeden rok. Oszacowanie kosztu wizyty specjalistycznej przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	79,38

Przy założeniu 1 punkt = 1,80 zł (jest to wycena punktu dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii).

2.4.4.3 Zużycie zasobów

Koszty zużycia zasobów medycznych w modelu są naliczane w zależności od stanu klinicznego pacjenta (stan wolny od progresji [EF] vs. stan po progresji [PD]) oraz rodzaju stosowanego leczenia - tj. czy pacjent otrzymuje terapię w ramach programu lekowego (PL), czy poza nim.

Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (periNIVO lub periPEM), w stanie EF nie są naliczane dodatkowe koszty zużycia zasobów, ponieważ są one uwzględnione w ryczałcie przypisanym do świadczenia w programie lekowym.

W stanie po progresji choroby (PD), koszty zużycia zasobów są naliczane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od wcześniejszego schematu leczenia. Wynika to z faktu, że w przypadku progresji pacjenci wyłączani są z programu lekowego, a ich dalsza opieka wymaga osobnego finansowania w ramach standardowej ścieżki opieki zdrowotnej.

[REDACTED]

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

[REDACTED]

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4.5 Koszty kolejnych linii leczenia

W modelu ekonomicznym, w momencie przejścia pacjenta do stanu po progresji choroby (PD), przypisuje się jednorazowy koszt, odzwierciedlający średnie wydatki związane z leczeniem stosowanym w tej fazie choroby. Koszt ten obejmuje skumulowane nakłady związane z potencjalnie realizowanymi liniami terapeutycznymi, tj.:

- leczeniem nawrotu miejscowego (LR),
- leczeniem przerzutów odległych w pierwszej linii (1L DM),
- leczeniem przerzutów odległych w drugiej linii (2L DM).

Wycena kosztów została dostosowana do struktury populacji w stanie PD, z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których obserwowano początkową progresję w postaci LR lub DM, odsetka chorych z LR, u których nastąpiła dalsza progresja do DM, a także odsetka pacjentów, którzy po otrzymaniu terapii 1L DM kontynuowali leczenie w ramach drugiej linii (2L DM).

Rozkłady typów pierwszej progresji choroby dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w modelu oparto na danych z badania CheckMate-816, dla podgrupy odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu EMA (pacjenci z NDRP w stopniu zaawansowania IIA-IIIa oraz ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 73. Zastosowanie danych z badania CheckMate-816, zamiast danych z badania CheckMate-77T, wynikało z większej kompletności informacji - w szczególności klasyfikacja typów progresji była istotnie bardziej szczegółowa, a odsetek przypadków oznaczonych jako „niezgłoszone” znacznie niższy niż w CheckMate-77T, co zwiększa wiarygodność i użyteczność tych danych w analizie ekonomicznej.

Rozkład typów pierwszej progresji choroby zaobserwowany dla ramienia neoNIVO w badaniu CheckMate-816 został przyjęty jako reprezentatywny dla strategii leczenia periNIVO oraz periPEM w modelu.

Tab. 73. Rozkład pacjentów z progresją choroby według typu początkowej progresji.

Schemat leczenia	% pacjentów z nawrotem miejscowym (LR)	% pacjentów z przerzutami odległymi (DM)	Źródło
periNIVO	66,7%	33,3%	Założono takie samo jak dla neoNivo+CT z badania CheckMate-816, PD-L1 $\geq 1\%$, podgrupa stadium II-IIIa (3. analiza pośrednia)
periPEM	66,7%	33,3%	Założono takie samo jak dla periNIVO

U pacjentów, u których początkowa progresja choroby miała charakter miejscowy (LR), może dojść do wtórnej progresji w postaci przerzutów odległych (DM). Oszacowanie odsetka chorych doświadczających takiej wtórnej progresji nie było możliwe na podstawie danych z badania CheckMate-77T, ponieważ rejestracja zdarzeń progresji w tym badaniu ograniczała się wyłącznie do pierwszej progresji.

W związku z tym wykorzystano dane pochodzące z przeglądu systematycznego autorstwa Bowes i wsp. (Bowes 2022), który analizował schematy leczenia oraz przeżycie pacjentów z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Autorzy oszacowali, że średnio 55,7% pacjentów z nawrotem miejscowym doświadcza dalszej progresji choroby w postaci przerzutów odległych (wartość ta stanowi średnią z czterech analizowanych badań, w których zakres wyników wynosił od 35% do 72%).

W oparciu o badanie Bowes 2022, w modelu przyjęto wartość 55,7% jako szacunkowy odsetek pacjentów z LR, u których dochodzi do wtórnej progresji do DM. W kolejnych sekcjach przedstawiono szczegółowe założenia modelu oraz przyjęte wartości parametrów służących do oszacowania kosztów leczenia pacjentów z nawrotem miejscowym (LR) oraz z przerzutami odległymi (DM).

2.4.5.1 Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu

W celu oszacowania kosztów leczenia pacjentów z nawrotem miejscowym (LR) przyjęto podejście, które uwzględnia różne możliwe metody terapeutyczne. Założono, że pacjenci mogą być leczeni jedną z trzech form leczenia: chemioterapią, radioterapią i/lub zabiegiem chirurgicznym. Koszty zostały obliczone jako średnia ważona, odzwierciedlająca odsetek pacjentów, którzy otrzymują każdą z tych form leczenia.

[illegible]

2.4.5.1.1 Koszty chemioterapii

Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie schematu leczenia obejmującego skojarzenie cisplatyny i pemetreksedu, przy założeniu podania czterech cykli leczenia. Średni koszt jednostkowy (za 1 mg) substancji czynnych wchodzących w skład zastosowanego schematu obliczono na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2025 za danymi dla maja 2025 r. (DGL 2025). Szczegółowe zestawienie jednostkowych kosztów finansowania przez NFZ dla powyższych substancji czynnych przedstawiono w podrozdziale 2.4.1.3 w Tab. 56.

2.4.5.1.2 Koszty radioterapii

Koszty radioterapii w modelu są uwzględniane wyłącznie w przypadku nawrotu miejscowego/lokoregionalnego choroby (LR), jako jedna z możliwości leczenia. Model zakłada, że

część pacjentów z LR otrzyma radioterapię jako leczenie ratujące (samodzielnie lub w skojarzeniu). Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię w tym stanie został oszacowany na podstawie [REDACTED]

W celu oszacowania średniego kosztu radioterapii stosowanej w leczeniu raka płuca zastosowano średnią ważoną kosztów procedur takich jak teleradioterapia, teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D), teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D), teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) na podstawie liczby pacjentów stosujących te procedury wg statystyk NFZ za 2023 rok. Koszt świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 37/2024/DSOZ. Największy udział posiada Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi, m.in. PTOK 2022.

Tab. 75. Udział radioterapii uwzględnionej w modelu (NFZ 2023).

Nazwa procedury	Liczba pacjentów	Udział
Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	2 659	4%
Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	297	0%
Teleradioterapia	10 891	18%
Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	44 899	73%
Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	2 789	5%

Tab. 76. Koszty radioterapii (Zarządzenie 37/2024/DSOZ).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii			
5.52.01.0001556	Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii	178	274,12
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia			
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	17 802,40
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	11 551,54
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	26 900,72
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	25 239,06
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	22 944,46
Średni koszt teleradioterapii			25 041,75
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)			25 315,87

2.4.5.1.3 Koszty operacji

W przypadku leczenia chirurgicznego nawrotu miejscowego przyjęto jednostkowy koszt tożsamy z kosztem pierwotnej resekcji chirurgicznej. Szczegółowe oszacowanie kosztów operacji zostało przedstawione w rozdziale 2.4.3 w Tab. 63.

2.4.5.1.4 Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu

W Tab. 77 zestawiono podsumowanie kosztów zaimplementowanych w ramach leczenia w stanie miejscowego nawrotu choroby.

Tab. 77. Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu.

Rodzaj leczenia	Odsetek pacjentów*	Koszty [zł]
Chemioterapia		Tab. 56
Radioterapia		Tab. 76
Operacja		Tab. 63

2.4.5.2 Koszt leczenia w stanach przerzutów odległych

W modelu BIA, koszty leczenia pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe, zostały zaimplementowane w formie jednorazowego kosztu ponoszonego w momencie przejścia pacjenta do stanu zaawansowanej choroby przerzutowej.

W analizie uwzględniono również koszty potencjalnego leczenia w drugiej linii terapii.

2.4.5.2.1 Pierwsza linia leczenia przerzutów odległych

Koszty leczenia pacjentów w pierwszej linii terapii po wystąpieniu przerzutów odległych (DM) zostały oszacowane na podstawie przewidywanego udziału poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w tej populacji chorych.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia okołoperacyjnego otrzymali leczenie schematami zawierającymi immunoterapię (tj. periNIVO lub periPEM), w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii. Przyjęte założenia dotyczące rozkładu stosowanych terapii w leczeniu pierwszej linii po progresji do DM zostały przedstawione w Tab. 78.

Tab. 78. Rozkład stosowania terapii immunoonkologicznych (IO) vs nieimmunoonkologicznych (non-IO) w pierwszej linii leczenia przerzutu odległego (1L DM).

Schemat leczenia	IO	Non-IO	Źródło
periNIVO	0%	100%	Założenie zgodne z kryteriami PL B.6
periPEM	0%	100%	

W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia immunoonkologicznego (IO), założono stosowanie schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny. W kontekście pierwszej linii leczenia po wystąpieniu przerzutów odległych, schemat ten obejmuje zastosowanie cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z jednym z następujących leków: paklitaksel, gemcytabina, pemetreksed, docetaksel lub winorelbina.

W modelu uwzględniono również fakt, że część pacjentów nie otrzymuje leczenia systemowego po progresji choroby do stadium przerzutowego. W związku z tym w modelu uwzględniono odpowiednią korektę, przypisującą odsetek chorych do najlepszej opieki wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*). Pacjenci zaklasyfikowani do BSC nie generują kosztów związanych z aktywnym leczeniem.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Do oszacowania całkowitych kosztów leczenia dla poszczególnych schematów terapeutycznych w modelu uwzględniono średni czas trwania leczenia oraz częstotliwość podawania danego leku.

Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów poszczególnymi schematami terapeutycznymi w 1L DM przedstawiono w Tab. 80.

Category	Sub-category	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10
Category A	Sub-category A1	Item A1.1	Item A1.2	Item A1.3	Item A1.4	Item A1.5	Item A1.6	Item A1.7	Item A1.8	Item A1.9	Item A1.10
	Sub-category A2	Item A2.1	Item A2.2	Item A2.3	Item A2.4	Item A2.5	Item A2.6	Item A2.7	Item A2.8	Item A2.9	Item A2.10
		Item A2.1	Item A2.2	Item A2.3	Item A2.4	Item A2.5	Item A2.6	Item A2.7		Item A2.9	
Category B	Sub-category B1	Item B1.1	Item B1.2	Item B1.3	Item B1.4	Item B1.5	Item B1.6	Item B1.7	Item B1.8	Item B1.9	Item B1.10
	Sub-category B2	Item B2.1	Item B2.2	Item B2.3	Item B2.4	Item B2.5	Item B2.6	Item B2.7	Item B2.8	Item B2.9	Item B2.10
		Item B2.1	Item B2.2	Item B2.3	Item B2.4	Item B2.5	Item B2.6	Item B2.7		Item B2.9	
Category C	Sub-category C1	Item C1.1	Item C1.2	Item C1.3	Item C1.4	Item C1.5	Item C1.6	Item C1.7	Item C1.8	Item C1.9	Item C1.10
	Sub-category C2	Item C2.1	Item C2.2	Item C2.3	Item C2.4	Item C2.5	Item C2.6	Item C2.7	Item C2.8	Item C2.9	Item C2.10
Category D	Sub-category D1	Item D1.1	Item D1.2	Item D1.3	Item D1.4	Item D1.5	Item D1.6	Item D1.7	Item D1.8	Item D1.9	Item D1.10
	Sub-category D2	Item D2.1	Item D2.2	Item D2.3	Item D2.4	Item D2.5	Item D2.6	Item D2.7	Item D2.8	Item D2.9	Item D2.10

[illegible]

2.4.5.2.2 Druga linia leczenia przerzutów odległych

Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia adjuwantowego otrzymali niwolumab czy pembrolizumab, w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii.

Przyjęto, że struktura stosowanych schematów terapeutycznych w 2L DM jest identyczna dla wszystkich porównywanych opcji leczenia.

W oszacowaniu kosztów leczenia w drugiej linii po przerzucie odległym (2L DM) z uwzględnieniem średniego czasu trwania leczenia chemioterapią oraz pozostałych schematów, przyjęto czas leczenia równy 2,76 miesiąca, co odpowiada podaniu czterech standardowych cykli terapii.

Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów poszczególnymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 2L DM przedstawiono w Tab. 82.

Category	Sub-category	Item	Value	Unit	Label	Color	Shape	Size	Position
Group 1	Item 1	Item 1.1	10	kg	Weight	Red	Square	100px	Top Left
		Item 1.2	20	kg	Weight	Red	Square	100px	Top Right
Group 2	Item 2	Item 2.1	15	kg	Weight	Blue	Circle	80px	Bottom Left
		Item 2.2	25	kg	Weight	Blue	Circle	80px	Bottom Right
Group 3	Item 3	Item 3.1	30	kg	Weight	Green	Triangle	120px	Top Left
		Item 3.2	40	kg	Weight	Green	Triangle	120px	Top Right
Group 4	Item 4	Item 4.1	50	kg	Weight	Yellow	Star	150px	Bottom Left
		Item 4.2	60	kg	Weight	Yellow	Star	150px	Bottom Right
Group 5	Item 5	Item 5.1	70	kg	Weight	Purple	Hexagon	180px	Top Left
		Item 5.2	80	kg	Weight	Purple	Hexagon	180px	Top Right
Group 6	Item 6	Item 6.1	90	kg	Weight	Orange	Octagon	200px	Bottom Left
		Item 6.2	100	kg	Weight	Orange	Octagon	200px	Bottom Right

2.4.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, które występowały z częstością co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion w badaniach klinicznych CheckMate-77T lub KEYNOTE-671. Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany jest jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu modelu. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych ramion oszacowano jako średnią ważoną kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy czym wagami były częstości ich występowania (zgodnie z danymi przedstawionymi w podrozdziale 2.7.7. w analizie ekonomicznej).

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 83).

Tab. 83. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
Anemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofili	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Leukopenia/zmniejszona liczba limfocytów	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Trombocytopenia/zmniejszona liczba płytek krwi	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zmęczenie lub astenia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		
Nudności i/lub wymioty	F46	Choroby jamy brzusznej	3574,17
Gorączka neutropeniczna	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	3655,14

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Działanie niepożądane	Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
-----------------------	--------------	-----------------	-------------------------------------

* średnia ważona; waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji dla każdej z trzech grup JGP w 2023 roku (Tab. 84)

Tab. 84. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, trombocytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień/liczba hospitalizacji	Udział	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	13,8%	1 247,60
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	67 076	47,4%	6 742,47
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	55 077	38,9%	19 338,70
Średni koszt hospitalizacji; średnia ważona liczbą wystąpień w 2023 r.				10 883,80

2.4.7 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 85) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w momencie zgonu pacjenta.

Koszt opieki terminalnej oszacowano na podstawie danych zawartych w sprawozdaniu Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023). Analiza objęła zarówno opiekę domową, jak i stacjonarną opiekę hospicyjną. Z uwagi na fakt, że porady udzielane w poradni opieki paliatywnej nie dotyczą pacjentów znajdujących się w fazie terminalnej (zgodnie z informacją zawartą w sprawozdaniu), ten typ świadczenia został pominięty. W analizie uwzględniono wyłącznie dorosłych pacjentów, przy założeniu, że każdy pacjent w stanie terminalnym korzysta z opieki hospicyjnej.

Koszty stacjonarnej opieki hospicyjnej zostały wyliczone dla pacjentów żywionych doustnie (w sposób tradycyjny), ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka chorych wymagających żywienia dojelitowego lub pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ (Tab. 86).

Tab. 85. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2021	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2021 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	83 497	846	99	90%	11 674

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Świadczenie	Liczba osobodni w 2021	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2021 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Opieka stacjonarna	9 252	301	31	10%	24 271
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					12 930,73

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 86. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ (Załącznik 1)).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	7,19	728,00
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,08	109,03

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie 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 lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym (Tab. 87) pacjenci z populacji docelowej są leczeni w ramach programu lekowego B.6 z zastosowaniem pembrolizumabu - główny komparator. Ze względu na założenie, że wymiana udziałów rynkowych odbędzie się wyłącznie w obrębie immunoterapii, w analizie nie uwzględniono neoadjuwantowej chemioterapii - komparator dodatkowy.

Terapia wiąże się z generowaniem kosztów leków, podania, monitorowania leczenia, kolejnych linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztami operacji oraz kosztami opieki terminalnej.

Udziały poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu istniejącym przedstawiono w Tab. 87.

Tab. 87. Podsumowanie udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w ramach scenariusza istniejącego.

Substancja czynna	Scenariusz istniejący
Pembrolizumab	100%
Niwolumab	0%

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie 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 lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym (Tab. 88) założono, że pacjenci z populacji docelowej będą stopniowo włączani do programu lekowego. Na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród klinicystów wyznaczono roczny udział niwolumabu w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP, który wyniesie [REDACTED].

Tab. 88. Podsumowanie udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w ramach scenariusza nowego.

Substancja czynna	Scenariusz nowy	
	I rok	II rok
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz nowy, podobnie jak scenariusz istniejący, analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji docelowej (porównaj Tab. 44, Tab. 89 oraz Tab. 90; podsumowanie liczebności populacji docelowej w zależności od wariantu - Tab. 50).

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

(patrz rozdział 2.1.2.1, Tab.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

42). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (patrz rozdział 2.1.2.4).
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (patrz rozdział 2.1.2.1, Tab. 42). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (patrz rozdział 2.1.2.3).

Tab. 89. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba pacjentów z operacyjnym NDRP	[REDACTED]	[REDACTED]	Ankieta (średnia z 4 odpowiedzi klinicystów) (rozdział 2.1.2.1, Tab. 42), wzięto najmniejszą wartość z zakresu przedstawionego przez jednego z ekspertów
2.	Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania	IIA: 8,1% IIB: 21,2% IIIA: 18,5% IIIB: 4,3%		Zbytniewski 2023 (rozdział 2.1.2.2)
	Liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	oszacowanie na podstawie powyższych założeń (wyniki dla poszczególnych stopni zaawansowania zsumowano)
3.	Częstość braku mutacji <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	82,5%		PTOK 2025 (rozdział 2.1.2.3)
	Liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
4.	Częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych	[REDACTED]		Kowalski 2024 (rozdział 2.1.2.4)
	Liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	Pacjenci wykazujący poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$	55,5%		CheckMate 77T (rozdział 2.1.2.5)
	Liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
6.	Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1	100%		Założenie konserwatywne (rozdział 2.1.2.6)
	Liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Tab. 90. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz maksymalny.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba pacjentów z operacyjnym NDRP	■	■	Ankieta (średnia z 4 odpowiedzi klinicystów) (rozdział 2.1.2.1, Tab. 42), wzięto największą wartość z zakresu przedstawionego przez jednego z ekspertów
2.	Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania	IIA: 8,1% IIB: 21,2% IIIA: 18,5% IIIB: 4,3%		Zbytniewski 2023 (rozdział 2.1.2.2)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń (wyniki dla poszczególnych stopni zaawansowania zsumowano)
3.	Częstość braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1	■		BIA Keytruda 2024 (rozdział 2.1.2.3)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
4.	Częstość testowania poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych	49,0%		Kowalski 2024 (rozdział 2.1.2.4)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	Pacjenci wykazujący poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$	55,5%		CheckMate 77T (rozdział 2.1.2.5)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
6.	Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1	100%		Założenie konserwatywne (rozdział 2.1.2.6)
	Liczba pacjentów	■	■	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

2.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

■

■

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym zgodnie z założeniami przedstawionymi w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy (Tab. 91).

Tab. 91. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A				
B				

2.7 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 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są zbliżone z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego.

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W **scenariuszu istniejącym** (bez refundacji niwolumabu stosowanego w leczeniu okołoooperacyjnym), wszyscy pacjenci () z operacyjnym NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu i ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$, leczeni są pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie adjuwantowe. W wariancie z RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą (Tab. 92).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 93, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W **scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS)**, pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*, leczeni są periPEM () oraz periNIVO (). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie w ramach PL docelowej populacji pacjentów z operacyjnym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą (Tab. 92).

Wydatki ponoszone przez NFZ na terapię periPEM ulegną (Tab. 92).

Refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała (Tab. 92).

Leczenie preparatem Opdivo® zgodnie z proponowanym programem lekowym obejmuje łącznie maksymalnie 17 cykli. W fazie leczenia neoadjuwantowego, poprzedzającej zabieg chirurgiczny, terapia może być prowadzona do 4 cykli, z kolei w fazie leczenia adjuwantowego, po operacji, do 13 cykli. Kontynuacja leczenia jest możliwa do czasu wystąpienia progresji choroby, nawrotu, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub podjęcia decyzji lekarza o jego zakończeniu.

Z uwagi na stopniowe włączanie pacjentów do programu, część kosztów związanych z terapią osób zakwalifikowanych w trzecim i czwartym kwartale pierwszego roku analizy zostanie poniesiona w drugim roku. W konsekwencji, w drugim roku analizy uwzględnione są zarówno wydatki na leczenie kontynuowane przez pacjentów z pierwszego roku, jak i koszty terapii nowych chorych zakwalifikowanych do programu w drugim roku, co skutkuje wzrostem całkowitych nakładów w porównaniu z rokiem pierwszym.

Tab. 92. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 93. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab (Opdivo®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	8 541 650,56	25 096 585,34

3.3 Scenariusz minimalny

Scenariusz minimalny analizy oszacowano w oparciu [REDAKTOWANE]

W scenariuszu istniejącym - minimalnym (bez refundacji niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym), wszyscy pacjenci ([REDAKTOWANE]) z operacyjnym NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu i ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$, leczeni są pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie adjuwantowe. W wariantcie z RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDAKTOWANE] (Tab. 94).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 95, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*, leczeni są periPEM ([REDAKTOWANE]) oraz periNIVO ([REDAKTOWANE]). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie w ramach PL docelowej populacji pacjentów z operacyjnym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą [REDAKTOWANE]. Wydatki ponoszone przez NFZ na terapię periPEM [REDAKTOWANE]. W scenariuszu nowym - minimalnym, w porównaniu do scenariusza istniejącego - minimalnego, płatnik publiczny poniesie wydatki na leczenie periNIVO, które wyniosą [REDAKTOWANE] (Tab. 94).

Refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDAKTOWANE]

Tab. 94. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 95. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab (Opdivo®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	7 867 396,28	23 115 530,28

3.4 Scenariusz maksymalny

Scenariusz maksymalny analizy oszacowano w oparciu o [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym - maksymalnym (bez refundacji niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym), wszyscy pacjenci ([REDACTED]) z operacyjnym NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu i ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$, leczeni są pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie adjuwantowe. W wariantcie z RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDACTED] (Tab. 96).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 97, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*, leczeni są periPEM ([REDACTED]) oraz periNIVO ([REDACTED]). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie w ramach PL docelowej populacji pacjentów z operacyjnym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] W scenariuszu nowym - maksymalnym, w porównaniu do scenariusza istniejącego - maksymalnego, płatnik publiczny poniesie wydatki na leczenie periNIVO, które wyniosą [REDACTED] (Tab. 96).

Refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowałą [REDACTED]

Tab. 96. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 97. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty leków [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty chemioterapii [zł]						
Chemioterapia w schemacie neoPEM						
Chemioterapia w schemacie neoNIVO						
Koszty podania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty operacji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty po progresji [zł]						
Pembrolizumab (Keytruda®)						
Niwolumab (Opdivo®)						
Koszty AE [zł]						

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ – analiza wpływu na budżet

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab (Keytruda®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab (Opdivo®)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	9 198 610,44	27 026 826,99

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 91. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 98.

Wykazano, że zmiana

[REDACTED]

Tab. 98 Wyniki analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy	I rok [zł]	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok [zł]	Zmiana vs scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	nd	[REDACTED]	nd
A				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNIVO) operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Analizę kosztów terapii lekiem Opdivo® (niwolumab) przeprowadzono na tle kosztów głównego komparatora - pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periPEM) resekcyjnego NDRP. Analiza wpływu na budżet została oparta na założeniu, że zmiany udziału w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym NDRP będą odbywać się wyłącznie w obrębie immunoterapii. W związku z tym w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono neoadjuwantowej chemioterapii, która stanowi komparator dodatkowy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczącej liczebności populacji z operacyjnym NDRP, danych literaturowych oraz w oparciu o dane zaprezentowane w dotychczas opublikowanych wnioskach dotyczących leczenia NDRP. Udział w rynku poszczególnych schematów leczenia przyjęto za opinią ekspertów klinicznych.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego NDRP i leczenie wszystkich pacjentów z populacji docelowej periPEM (100% udziału w rynku). W scenariuszu nowym założono, że udział w rynku schematu periNIVO [REDACTED]

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny Opdivo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. Poniższy opis ograniczono do przedstawienia wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

Liczebność populacji docelowej, tj. pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK* oszacowano na [REDACTED]. Po uwzględnieniu podziału rynku ([REDACTED]), liczbę pacjentów, która korzystałaby z ocenianej terapii oszacowano na [REDACTED]

Dla wariantu podstawowego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe we wskazaniu dotyczącym leczenia

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

pacjentów z operacyjnym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDACTED]

W scenariuszu nowym minimalnym, refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDACTED]

W scenariuszu nowym maksymalnym, refundacja Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała [REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca wielkości populacji pacjentów z operacyjnym NDRP, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Liczba pacjentów operacyjnych została oszacowana na podstawie opinii ekspertów. Brakuje informacji na temat częstości występowania PD-L1 $\geq 1\%$ w populacji polskiej i częstość tą przyjęto na podstawie badania rejestracyjnego, w którym udział brali chorzy o różnych rasach, co może nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce.

Parametrem cechującym się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej jest również częstość testowania pod kątem PD-L1. Częstość wykonywania testów oceniających poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oparto na publikacji Kowalskiego (Kowalski 2024), przedstawiającej wyniki badania POL-MOL. Celem tego badania było określenie częstości wykonywania testów molekularnych u polskich pacjentów z NDRP. Do badania włączono 1 001 pacjentów poddawanych leczeniu ogólnoustrojowemu z powodu NDRP. Dzięki zastosowaniu procedury ważenia wyników, uzyskane dane są reprezentatywne dla populacji polskich pacjentów leczonych z powodu NDRP. Z publikacji Kowalski wynika, że odsetek pacjentów z NDRP poddanych ocenie ekspresji PD-L1 wynosi 49,0%.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

W analizie szacowano wzrost kosztów przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. Podejście takie jest zgodne z obserwowaną w rzeczywistości praktyką włączania pacjentów do programów lekowych w Polsce.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*.

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów leczonych okołooperacyjnie w ramach PL B.6. Przejmowanie udziału w rynku leczenia periNIVO będzie odbywało się kosztem terapii periPEM stosowanej w tym samym wskazaniu i refundowanej obecnie w ramach PL B.6. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

7 Aneks

7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 99. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2025, DGL 2024) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
- oszacowanie rocznej liczebności populacji: - obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; - docelowej, wskazanej we wniosku; - w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.1 Rozdział 2.1.2 Rozdział 2.1.3
oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 2.1.4
oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 3.1
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);	Rozdział 3.2
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);	Rozdział 2.1.2, Tab. 44
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Nie dotyczy Rozdział 2.4.1.1
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań,

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ — analiza wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział/Tabela
	o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Wykonano
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Bibliografia
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

7.2 Projekt programu lekowego

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu (ozymertynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS) - wyłącznie w przypadku monoterapii afatynibem albo ozymertynibem; 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;	1. Dawkowanie leków w programie Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych (u wszystkich pacjentów w przypadku stosowania immunoterapii przed, po oraz przed i po radykalnej resekcji chirurgicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;

3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania monoterapii afatynibem lub ozymertynibem; 8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu albo chemioterapii opartej o pochodne platyny i pemetreksedu określonych w ChPL;		6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1; 10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia niwolumabem albo pembrolizumabem); 13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia niwolumabem albo pembrolizumabem, albo w przypadku leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem); 14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.
--	--	---

13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS); 2) obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu; 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		Badania obrazowe z punktów nr 12 i 13 - powinny być wykonane przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia chirurgicznego. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1; 8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 9) EKG; 10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu. W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.
---	--	---

6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB - III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;		W przypadku leczenia skojarzonego ozymertynibem z chemioterapią: – pkt 1-6 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) w odstępach 3-tygodniowych, – pkt 1-6 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie ozymertynibem co 3 miesiące. W przypadku lorlatynibu - niezależnie od linii leczenia - lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące. W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego oraz leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu. W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie
---	--	---

4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 8) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynybenu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibem 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM; 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;		co 3 miesiące (wyjątek - badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni). W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią: – pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem lub durwalumabem co 3 miesiące. W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca - wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem - badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie le-
--	--	--

4) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią; 5) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: a) IIA i IIB oraz IIIA,		czenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni. Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych. W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem badania wykonywane są w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy
---	--	--

b) pT3pN2; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub częściej w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem, atezolizumabem lub ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca - co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).
--	--	--

13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie; 16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia); 17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM); 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwa-		Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite
--	--	--

lidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--

1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji); 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej; 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
--	--	--

10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie. 1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią przed operacją oraz niwolumabu w monoterapii po operacji 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIB (pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji); 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż		
---	--	--

płatkonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej; 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie. 1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na		
--	--	--

związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym: 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; 4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; 5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
--	--	--

11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej: – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji), – entrektynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii); 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,		
--	--	--

b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS); 2) obecność rearanzacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
--	--	--

11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem: – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, – rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,		
--	--	--

– rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny, – rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny; 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% - kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu albo durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią; c) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny; 3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca		
--	--	--

NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu;		
---	--	--

mabu, durwalumabu i tremelimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.12. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		
---	--	--

6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.13. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>;		
---	--	--

3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego); 9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL; 13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;		
--	--	--

14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.14. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, b) raka wielkokomórkowego; 2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus - KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		
---	--	--

6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL; 12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.15. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III - chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;		
---	--	--

3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej - stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.16. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;		
---	--	--

2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa; 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
--	--	--

1.17. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu 1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego; 2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;		
---	--	--

11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2. 2. Określenie czasu leczenia w programie 2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu. 1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwszej lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych		
--	--	--

działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 2) stosowanie ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających zastosowanie chemioterapii możliwa jest kontynuacja leczenia w monoterapii ozymertynibem pod warunkiem utrzymywania się obiektywnej korzyści klinicznej. 3) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 4) stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące. 5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych - zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) - nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;		
---	--	--

6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablastycznego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) - nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym; 7) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed leczeniem - do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy), a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); 8) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans - MR, pozytonowa tomografia emisyjna - PET). 2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)		
--	--	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu. 1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację; 3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) stosowanie niwolumabu w leczeniu okołooperacyjnym raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie 4 cykle (4 dawki po 360 mg co 3 tygodnie) oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli (13 dawek po 480 mg co 4 tygodnie) lub w obu ww. przypadkach do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania; 5) stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed		
---	--	--

zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie 4 cykle (4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni) oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli (13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni) lub w obu ww. przypadkach do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania; 6) stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres ok. 1 roku (do zakończenia 18. podań w przypadku dawkowania co 3 tygodnie albo do zakończenia 9. podań w przypadku dawkowania co 6 tygodni) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację; 7) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych - zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); 8) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu albo pembrolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, niwolumabu stosowanego		
---	--	--

przedoperacyjnie oraz niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca; 9) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed leczeniem - do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); 10) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans - MR, pozytonowa tomografia emisyjna - PET); 11) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia); 2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu. 1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.14) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub		
---	--	--

wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 2) stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (pkt. 1.10) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.15) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; 3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) w leczeniu konsolidującym: – przed leczeniem - w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia - co 3 miesiące, b) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca: – przed leczeniem - w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); c) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca: – w czasie leczenia łącznie z chemioterapią - przed trzecim (3.) cyklem leczenia, – w trakcie monoterapii - przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; 4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,		
---	--	--

5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).		
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST a) oligoprogresja - w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), b) oligoprogresja - w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolu-		

mabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumbu albo pembrolizumabem oraz chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem oraz nie dotyczy chorych w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca niwolumabem lub pembrolizumabem; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego; 4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia - dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu i niwolumabu po całkowitej resekcji. 11) upływanie 24 miesięcznego okresu leczenia - dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym.		
---	--	--

Spis rysunków

Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia adjuwantowego immunoterapią (w ramach schematu okołooperacyjnego).....	59
---	----

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	9
Tab. 2. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	14
Tab. 3. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.	15
Tab. 4. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry.	16
Tab. 5. Liczba dorosłych chorych z zaawansowanym czerniakiem umiejscowionym pozaskórnym.	16
Tab. 6. Roczna liczebność populacji z zaawansowanym czerniakiem, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	17
Tab. 7. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.	17
Tab. 8. Szacowanie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego czerniaka.	17
Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	18
Tab. 10. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii I linii.	19
Tab. 11. Liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do terapii II linii po nieskuteczności chemioterapii.	20
Tab. 12. Oszacowana liczba chorych z NDRP kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego.	21
Tab. 13. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	22
Tab. 14. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	22
Tab. 15. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	23
Tab. 16. Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii.	23
Tab. 17. Oszacowania liczby chorych z rakiem nerki (ICD-10: C64) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	24
Tab. 18. Liczba chorych z rakiem nerki kwalifikujących się do terapii I linii oraz terapii II linii po nieskuteczności terapii I linii.	25
Tab. 19. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	25
Tab. 20. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.	26
Tab. 21. Liczba chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu <i>brentuksymabem vedotin</i> (dane na podstawie konsensu ekspertów*).	26

Tab. 22. Oszacowania liczby chorych z rakiem głowy i szyi (ICD-10: C00-C14, C30-C33) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	27
Tab. 23. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	28
Tab. 24. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	29
Tab. 25. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem we wskazaniu raka urotelialnego.	30
Tab. 26. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, kwalifikujący się do leczenia niwolumabem.	31
Tab. 27. 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 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	31
Tab. 28. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	33
Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	34
Tab. 30. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego w I linii leczenia.	35
Tab. 31. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie.	35
Tab. 32. Oszacowania liczby chorych z rakiem przetyku (ICD-10: C15) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	36
Tab. 33. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przetyku w pierwszej linii, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.	37
Tab. 34. Liczebność populacji dorosłych chorych z płaskonabłonkowym rakiem przetyku leczonych chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.	38
Tab. 35. Liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego.	39
Tab. 36. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem przetyku, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5 .	40
Tab. 37. Oszacowania liczby chorych z rakiem żołądka (ICD-10: C16) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	40
Tab. 38. Liczebność populacji dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, z mutacją HER-2 ujemną i PD-L1 CPS ≥ 5 .	41
Tab. 39. Oszacowania liczby chorych z rakiem wątroby (ICD-10: C22) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2022 (z pominięciem 2020 r. i 2021 r.).	42
Tab. 40. Liczba chorych z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym.	43

Tab. 41. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.	43
Tab. 42. Liczba pacjentów rocznie poddawanych radykalnej operacji z powodu NDRP w Polsce.	46
Tab. 43. Odsetek pacjentów z NDRP po operacji w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca (Zbytowski 2023).	46
Tab. 44. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	48
Tab. 45. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	49
Tab. 46. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach poszczególnych programów lekowych.	50
Tab. 47. Rozłożenie udziałów pacjentów z leczeniem okołoperacyjnym niwolumabem lub pembrolizumabem wśród wszystkich pacjentów operowanych z powodu NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w I i II roku refundacji periNIVO (Ankieta 2025).	51
Tab. 48. Podsumowanie średnich udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	52
Tab. 49. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	52
Tab. 50. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	53
Tab. 51. Koszty niwolumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	57
Tab. 52. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia niwolumabem (CheckMate-77T, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).	58
Tab. 53. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego niwolumabem†. ...	58
Tab. 54. Udział schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym w ramach schematów periNIVO i periPEM (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).	60
Tab. 55. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią neoadjuwantową w poszczególnych cyklach w ramach schematów periNIVO i periPEM (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).	60
Tab. 56. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.	61
Tab. 57. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).	62
Tab. 58. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2024).	62
Tab. 59. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia pembrolizumabem (KEYNOTE-671, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).	63
Tab. 60. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego pembrolizumabem.	63
Tab. 61. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 20/2025/DGL ujedn.	64
Tab. 62. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej.	65

Tab. 63. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2023).....	65
Tab. 64. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).....	66
Tab. 65. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.).....	66
Tab. 66. Zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EFS i PD w horyzoncie 1 roku (Ankieta 2025).	67
Tab. 67. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 132/2024/DSOZ (Zał. 5a).....	68
Tab. 68. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 132/2024/DSOZ (Zał. 1b).	68
Tab. 69. Koszt badania PET (Zarządzenie 132/2024/DSOZ (Zał. 5c)).....	69
Tab. 70. Koszt rezonansu magnetycznego (Zarządzenie 132/2024/DSOZ (Zał. 1b)).	69
Tab. 71. Koszt bronchoskopii, bronchonawigacji, EBUS/EUS (Zarządzenie 32/2025/DSOZ).	70
Tab. 72. Koszt torakoskopii (Zarządzenie 32/2025/DSOZ).	71
Tab. 73. Rozkład pacjentów z progresją choroby według typu początkowej progresji.	71
Tab. 74. Odsetki pacjentów leczonych chemioterapią, radioterapią lub operacją w przypadku nawrotu miejscowego (Ankieta 2025).....	72
Tab. 75. Udział radioterapii uwzględnionej w modelu (NFZ 2023).	73
Tab. 76. Koszty radioterapii (Zarządzenie 37/2024/DSOZ).	73
Tab. 77. Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu.	74
Tab. 78. Rozkład stosowania terapii immunoonkologicznych (IO) vs nieimmunoonkologicznych (non-IO) w pierwszej linii leczenia przerzutu odległego (1L DM).....	74
Tab. 79. Całkowity rozkład stosowanych schematów terapeutycznych w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu przerzutów odległych (1L DM) (Ankieta 2025).	75
Tab. 80. Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.	76
Tab. 81. Udział poszczególnych terapii stosowanych u pacjentów w przypadku II linii leczenia po przerzucie odległym (Ankieta 2025).	78
Tab. 82. Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych. ..	79
Tab. 83. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	80
Tab. 84. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, trombocytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).	81
Tab. 85. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).	81

Tab. 86. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ (Załącznik 1)).	82
Tab. 87. Podsumowanie udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w ramach scenariusza istniejącego.	83
Tab. 88. Podsumowanie udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w ramach scenariusza nowego.	83
Tab. 89. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny.	84
Tab. 90. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz maksymalny.	85
Tab. 91. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	85
Tab. 92. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).	89
Tab. 93. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).	90
Tab. 94. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).	94
Tab. 95. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).	95
Tab. 96. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant z RSS).	99
Tab. 97. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (wariant bez RSS).	100
Tab. 98 Wyniki analizy wrażliwości.	103
Tab. 99. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	109

Bibliografia

- AE 2025** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza Ekonomiczna. Warszawa 2025.
- Ankieta 2025** Badanie ankietowe na temat leczenia pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, przeprowadzone przez Zleceniodawcę wśród 4 ekspertów klinicznych.
- Antonia 2019** Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395-1408. doi:10.1016/S1470-2045(19)30407-3
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2020** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.20_20_RAPORT_RPM_BIP.pdf [dostęp: 06.08.2025]
- APD 2025** [redacted]. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2025.
- AWA Zlecenia 20/2025** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/020/AWA/020_AWA_OT.423.1.10.2025_Opdivo_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 04.08.2025]
- Bang 2010** Bang Y. J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- Battaglin 2018** Battaglin F., Naseem M., et al., Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives, *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(11): 735-745.
- Beebe-Dimmer 2016** Beebe-Dimmer, J. L., Fryzek, J. P., Yee, C. L., Dalvi, T. B., Garabrant, D. H., et al., Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 743-750.
- BIA Keytruda 2024** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/185/AW/185_AW_OT.423.1.61.2024_Keytruda_BIA.pdf [dostęp: 26.08.2025]
- BIA Opdivo 2018** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_AW_4_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]
- BIA Opdivo 2019** Opdivo® (niwolumab) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%201_l_czarna.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]
- BIA Opdivo 2021** Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/050/AW/50_AW_OT.4231.29.2022_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]
BIA Opdivo 2023	Opdivo® (niwolumab) w terapii adjuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/134/AW/134_AWA_OT.423.1.52.2024_BIA_Opdivo_czerniak_adiuwant.pdf [dostęp: 06.08.2025]
BIA Opdivo 2024	Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/004/AW/4_AW_OT.423.1.2.2024_Opdivo_BIA_czarne_REOPTR.pdf [dostęp: 06.08.2025]
Biuletyn Poltransplantu	Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html [dostęp 02.10.2023 r.]
Bowes 2022	Bowes K, Jovanoski N, Brown AE, et al. Treatment patterns and survival of patients with locoregional recurrence in early-stage NSCLC: a literature review of real-world evidence. <i>Med Oncol.</i> 2022;40(1):4. doi:10.1007/s12032-022-01790-0
Bracco 2024	https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v16/i3/761.htm [dostęp: 22.04.2025]
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. <i>J Gastrointest Surg</i> , 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). <i>J Urol</i> , 2017; 198(3):552-559.
CheckMate 274	Bajorin D. F., Witjes J. A., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> , 2021; 384(22): 2102-2114. Erratum in: <i>N Engl J Med</i> , 2021; 385(9): 864.
CheckMate 77T	Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2024;390(19):1756-69.
CheckMate 816	Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylors GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jar-kowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2022 May 26;386(21):1973-1985.
ChPL Opdivo	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.07.2025]
Danese 2022	Danese MD, Daumont M, Nwokeji E, Gleeson M, Penrod JR, Lubeck D. Treatment patterns and outcomes in older patients with advanced malignant pleural mesothelioma: Analyses of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. <i>Cancer Rep (Hoboken)</i> . 2022 Sep;5(9):e1568.
DGL 2024	NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html [dostęp: 19.08.2025]
DGL 2025	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8810.html [dostęp: 19.08.2025]

Doki 2022	Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
Enewold 2017	Enewold, L., Sharon, E. and Thomas, A., Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. <i>Lung Cancer</i> , 2017, 112: 102-108.
Guzel 2011	Guzel Z., Zaawansowany rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> , 2011, tom 3, nr 1, 17-35.
Hackerman 2018	Hackemer P., et al., Diagnostyka i leczenia nowotworów pęcherza moczowego. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> , 2018; 2 (55).
Hospicjum 2023	Stowarzyszenie Hospicjum im, św, Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2023. https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2024/08/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-za-2023_11zon.pdf [dostęp: 21.08.2025]
Janjigian 2021	Janjigian Y. Y., et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> , 2021; 398(10294):27-40.
Jehn 2008	Jehn C. F., et al., First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Anticancer Res.</i> 2008; 28(6B):3961-3964.
Kato 2019	Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Nov;20(11):e613. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30646-1. PMID: 31582355.
KEYNOTE-671	Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet.</i> 2024;404(10459):1240-52. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2023;389(6):491-503.
Kovac 2012	Kovac V., Zwitter M., Zagar T., Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, <i>Radiol Oncol</i> , 2012, 46(2): 136-144.
Kowalski 2024	Kowalski D., Zaborowska-Szmit M., Bryl M. The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2024, 25, 11354. https://doi.org/10.3390/ijms252111354
Krawczyk 2015	Krawczyk M., Wasilewicz M. P., Hartleb M., et al. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2015, tom 7, nr 3, 65-89
KRN nowotwory głowy i szyi	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/ [dostęp: 02.10.2023 r.]
KRN nowotwory nerki	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory nerki. https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-nerki-czym-jest#page-main-image [dostęp: 02.10.2023 r.]
KRN rak przełyku	Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak przełyku. http://onkologia.org.pl/rak-przełyku-2/ [dostęp: 02.10.2023 r.]

KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 02.10.2023 r.]
Krzakowski 2022	Krzakowski M., Reguła J., Cichoż-Lach H., et al. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2022;8(2):81-124 https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/88324 [dostęp: 22.04.2025]
Krzemieniecki 2009	Krzemieniecki K., Deptała A., Drosik K., et al. Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/9276/7896 [dostęp: 06.08.2025]
Kuciel-Lisieska 2007	Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszkó S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2011;61(4):344-348.
Lee 2019	Lee D-W., Han S-W., Association of pathway mutation with survival after recurrence in colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy, <i>BMC Cancer</i> , 2019, 19:421.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Int J Health Policy Manag</i> 2012; 2:41-47.
Michalska-Jakubus 2006	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. <i>Borgis - Medycyna Rodzinna</i> 2006; 2:45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html [dostęp: 02.10.2023 r.]
Molinari-Mesothelioma	Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. <i>Mesothelioma.com</i> . https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio [dostęp: 02.10.2023 r.]
Neumann 2013	Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2013; 110(18): 319-26.
NFZ 2023	Statystyki JGP 2023 https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 19.08.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp: 18.08.2025].
Oliviera 2019	Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. <i>Front Oncol</i> . 2019 May 14;9:396. doi: 10.3389/fonc.2019.00396. PMID: 31139574; PMCID: PMC6527887.
Overman 2017	Overman M. J., McDermott R., Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, <i>Lancet Oncol</i> , 2017, 8(9):1182-1191.
Peron 2014	Péron J, et al., An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. <i>BMC Cancer</i> , 2014, 14:504.
PTOK 2014	Kawecki A., Nawrocki S., (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2014 rok.

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]

PTOK 2015 Potemski P., Polkowki W., (red.). Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2015 rok.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]

PTOK 2021 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_Czerniaki_sko_ry_20211230.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.]

PTOK 2022 Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 02.10.2023 r.].

PTOK 2025 Krzakowski M., Jassem J., Antczak A., et al. Nowotwory klatki piersiowej. Prakt Klin Edu 2025: *Version of Record*. DOI: 10.5603/owpk_edu.107249

Raeside 2016 Raeside MC, Gormly K, Neuhaus SJ, et al. Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT. BJR Case Rep. 2016 Nov 12;2(1):20150295. doi: 10.1259/bjrcr.20150295. PMID: 30364446; PMCID: PMC6195937.

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

Rogers 1998 Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T.
http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp: 02.10.2023 r.]

Rozporządzenie MZ 2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 25.10.2024]

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.

Sharma 2017 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.

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

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: 02.10.2022 r.]

Szczeklik 2022 Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022

Thompson 2020 Thompson TD, Pollack LA, Johnson CJ, et al. Breast and colorectal cancer recurrence and progression captured by five U.S. population-based registries: Findings from National Program of Cancer Registries patient-centered outcome research.

	Cancer Epidemiol. 2020 Feb;64:101653. doi: 10.1016/j.canep.2019.101653. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31918179; PMCID: PMC7924011.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 30.07.2025]
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). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z 2025 r. poz. 129.
Waterhouse 2021	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.
Zarządzenie 132/2024/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 32/2025/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43534/Zarzadzenie-32_2025_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 37/2024/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zbytniewski 2023	Zbytniewski M., Gryszko G. M., Cackowski M. M, et al. The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. Transl Lung Cancer Res 2023;12(8):1717-1727 https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-752
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: 02.10.2023 r.].