

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab)
w leczeniu zaawansowanego
nieoperacyjnego, nawracającego lub
przerzutowego płaskonabłonkowego
raka przełyku (ESCC)
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 2636 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2021



SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
STRESZCZENIE.....	7
1. Cel i metodyka.....	10
2. Problem zdrowotny.....	11
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	11
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	12
2.3. Etiopatogeneza.....	12
2.4. Obraz kliniczny i przebieg choroby.....	13
2.5. Rozpoznanie choroby.....	14
2.5.1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu.....	14
2.5.2. Stan sprawności.....	16
2.6. Powikłania.....	17
2.7. Rokowanie.....	17
2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	17
2.8.1. Dane światowe.....	17
2.8.2. Dane polskie.....	19
2.8.3. Wielkość populacji docelowej.....	20
2.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz niezaspokojone potrzeby.....	21
2.10. Aktualne postępowanie medyczne.....	23
2.10.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK).....	23
2.10.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.....	23
2.10.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	25
3. Interwencja.....	27
3.1. Wskazanie.....	27
3.2. Informacje o interwencji ocenianej.....	27
3.3. Dawkowanie i sposób podania.....	27
3.4. Środki ostrożności specyficzne dla płaskonabłonkowego raka przełyku.....	28
3.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	28
3.6. Przeciwwskazania.....	29
3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	30

3.8. Działania niepożądane.....	30
3.9. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	30
3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	30
4. Interwencje opcjonalne.....	33
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	33
4.2. Podsumowanie wyboru komparatora.....	36
4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	37
4.3.1. Docetaksel.....	37
4.3.2. Paklitaksel.....	39
4.3.3. Irynotekan.....	42
5. Wyniki zdrowotne.....	44
5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.....	46
5.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii.....	46
6. Typ badania.....	48
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	49
8. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	51
8.1. Analiza kliniczna.....	51
8.2. Analiza ekonomiczna.....	51
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	52
9. Załączniki.....	53
9.1. Opis proponowanego programu lekowego [22].....	53
9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	55
9.3. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia.....	58
10. Piśmiennictwo.....	59
11. Spis tabel.....	62
12. Spis wykresów.....	63

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.	Aleja Armii Ludowej 26, 01-001 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	marzec 2021 rok	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Opis problemu zdrowotnego• Przegląd badań epidemiologicznych• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Charakterystyka interwencji i komparatorów• Opracowanie schematu PICO(S)• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznych• Przegląd badań epidemiologicznych• Oszacowanie populacji
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
DTC	Docetaksel
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CUR	Współczynnik koszt/użyteczność
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IRI	Irynotekan
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MHLW	Japońskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare</i>)
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia osoby (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PCT	Paklitaxel
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu.
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Opdivo® (niwolumab) stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (druga linia leczenia), zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów w końcowych i schematów badawczych.

Wnioskowana populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), oporni lub nietolerujący stosowanej wcześniej terapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia.

Wybrana populacja spełnia wymogi zaproponowane w programie lekowym oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Opdivo®.

Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz spotkania *AdvisoryBoard*.

Epidemiologia, społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [3], jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet, jak również u mężczyzn [34]. Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworów przełyku jest rak płaskonabłonkowy występujący u około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy [3].

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2018 roku, liczba **nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku wynosi łącznie 1 468 przypadków** (1 161 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 307 nowych przypadków wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności wynosi kolejno 3,6/100 000 wśród mężczyzn oraz 0,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet [39]. **Śmiertelność z powodu raka przełyku w 2018 roku w Polsce wynosi łącznie 1 638 przypadków** (1292 zgonów wśród mężczyzn oraz 346 zgonów wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi kolejno 3,9/100 000 mieszkańców wśród mężczyzn oraz 0,7/100 000 wśród kobiet [39].

Rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych typów nowotworu, przebiegający przez długi czas bezobjawowo [4].

Charakteryzuje się częstymi wznowami choroby [4]. U około 72% pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano guzy kwalifikujące się do resekcji, występują przerzuty. Rokowanie wśród pacjentów z rakiem przełyku jest złe. Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie 5–10% [45]. Brak w Polsce badań przesiewowych w kierunku wczesnej diagnostyki raka przełyku [3] wskazuje na obecność niezaspokojonej potrzeby w tym zakresie.

Dostęp do skutecznego oraz bezpiecznego leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC jest ograniczony. Wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne a także refundowanych w populacji docelowej znajduje się chemioterapia [9, 10, 11, 12, 13]. Stosowane powszechnie leczenie z zastosowaniem m.in. taksanów nie jest dobrze tolerowana przez pacjentów, w związku z tym duży odsetek pacjentów nie może być leczony w ramach drugiej linii terapii ze względu na zły stan sprawności, choroby współistniejące oraz brak dostępu pacjentów do skutecznej oraz dobrze tolerowanej opcji terapeutycznej w leczeniu ESCC, wpływającej bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów. Zastosowanie taksanów, wskazywanych przez wytyczne kliniczne wymaga uwzględnienia występujących hematologicznych, żołądkowo-jelitowych i neurologicznych zdarzeń niepożądanych, które mogą opóźniać leczenie oraz wymagać redukcji dawki leku [31, 32, 33].

Odsetek pacjentów w 2 linii leczenia ESCC, wymagających wizyty na ostrym dyżurze z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 15%, odsetek hospitalizacji w związku z zdarzeniami niepożądanymi - 13% (mediana hospitalizacji wynosi 10, 8 dnia)

[30]. Koszty pośrednie związane z rakiem przełyku są wysokie, a utrata produktywności spowodowana przedwczesną śmiercią ma znaczący wpływ na społeczeństwo [68, 69, 70].

Specyfika nowotworu przełyku, rozpoznawanego najczęściej w zaawansowanym stadium, prowadzi do dysfagii, jak również bólu związanego z trudnościami w połykaniu pokarmów, prowadząc w konsekwencji do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu [3], co bezpośrednio przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC. [REDACTED]

Brak dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, poprawiającej jakość życia pacjentów z zaawansowanym nowotworem płaskonabłonkowym przełyku, takich jak niwolumab, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym wskazaniu.

Oceniana Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) podawany we wlewie dożylnym. Zalecane dawkowanie leku wynosi 240 mg, co 2 tygodnie podczas 30 minutowego wlewu. Schemat dawkowania jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla Opdivo® [14].

Niwolumab (Opdivo®) jako opcja terapeutyczna rekomendowana w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku wymieniony został w najnowszych wytycznych klinicznych, tj. *Japan Esophageal Society 2020*, jak również *Alberta Health Services 2017*. Należy podkreślić, iż niwolumab został zarejestrowany w leczeniu pacjentów z ESCC w grudniu 2020 roku, w związku z powyższym w okresie tworzenia wcześniejszych wytycznych, nie było opublikowanych jeszcze dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej produktu Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów.

W 2020 roku produkt leczniczy Opdivo® uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) [54, 55], amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [57] oraz Japońskiego Ministerstwa Zdrowia (MHLW) [58] odnośnie stosowania leku w wnioskowanej populacji pacjentów, tj. u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej, opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Niniejsze rekomendacje opierały się na wynikach badania rejestracyjnego *ATTRITION-3*.

Należy podkreślić, iż Komitet NICE uznał produkt leczniczy Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*, EOL), czyli innowacyjną terapię, która wydłuża życie, a nie tylko łagodzi objawy choroby [71].

Wybór interwencji opcjonalnych

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [25, 28] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Wybór opcji terapeutycznych rekomendowanych w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku uzależniony jest od rodzaju stosowanej uprzednio terapii oraz stanu sprawności pacjenta (PS).

Mając na uwadze polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne [9, 10, 11, 12, 13], opinię ekspertów klinicznych [59, 60], jak również dostępne dowody naukowe, właściwym komparatorem dla niwolumabu jest monoterapia taksanami (docetaksel i paklitaksel) oraz irynotekan w monoterapii.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [49], docetaksel nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku, paklitaksel stosowany jest w niniejszym wskazaniu z pewnymi ograniczeniami, natomiast irynotekan jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10 C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [25, 28], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne EMA z 2019 r. zawarte w dokumencie „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*” [21], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [16].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny przeżycia całkowitego, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedzi na leczenie wraz z czasem jej trwania, jakości życia, rozpoczęcia kolejnej terapii oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby czy długość trwania odpowiedzi na leczenie) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną:

Analiza ekonomiczna:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR);
- Współczynnik koszt/użyteczność (CUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;
- Koszt inkrementalny.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*).

Ponadto, do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego: [REDAKOWANE]

Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów w dziedzinie onkologii.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Opdivo® jest zgodne zarejestrowanym wskazaniem refundacyjnym EMA [14].

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Opdivo®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Oceniana interwencja (niwolumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci -1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Leczenie produktem Opdivo® jest wskazane w płaskonabłonkowym raku przełyku, czerniaku (również jako leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowym raku płuca, raku nerkowokomórkowym, klasycznym chłoniaku Hodgkina, płaskonabłonkowym raku głowy i szyi oraz raku urotelialnym [14].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [25, 28] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono również badanie kwestionariuszowe oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii, mającymi doświadczenie w leczeniu raka przełyku w Polsce [59, 60].

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) będzie finansowany w ramach programu lekowego, w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (tj. druga linia leczenia).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów z dziedziny onkologii.

Kryteria kwalifikacji/wyłączenia z proponowanego programu lekowego są następujące:

[Redacted text block containing criteria for qualification/exclusion from the proposed drug program]

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją objętą zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo®[14].

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 analizowane wskazanie refundacyjne zostało zdefiniowane jako **C15– Nowotwór złośliwy przełyku** [18].

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [18]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Rak przełyku
Kod ICD-10	C15 – Nowotwór złośliwy przełyku C15.0 – Szyjna część przełyku C15.1 – Piersiowa część przełyku C15.2 – Brzuszna część przełyku C15.3 – Górna trzecia środkowa część przełyku C15.4 – Środkowa trzecia część przełyku C15.5 – Dolna trzecia część przełyku C15.8 – Zmiana przekraczająca granicę przełyku C15.9 – Zmiana nieokreślona

Rak przełyku (ICD-10 C15) jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających przełyk [3]. Stanowi strukturę położoną prawie w całości w klatce piersiowej, której jedyną funkcją jest transport pokarmu z jamy ustnej do żołądka. Dzieli się na część szyjną, piersiową i brzuszna, zgodnie z jego przebiegiem [3].

Rak przełyku jest nowotworem złośliwym, który w zależności od typu komórek, z których się wywodzi może mieć budowę:

- ✓ **Płaskonabłonkową** (postać rozwijająca się przede wszystkim w górnej i środkowej części przełyku);
- ✓ **Gruzołową** (postać rozwijająca się w dolnej części przełyku) [4].

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [3].

2.3. Etiopatogeneza

Głównymi czynnikami powodującymi występowania raka płaskonabłonkowego przełyku jest **nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu** jak również przebyta **radioterapia śródpiersia** [4, 5].

Ponadto, do najważniejszych czynników ryzyka raka przełyku należą:

- ✓ wiek, nowotwory przełyku rzadko występują poniżej 55. roku życia;
- ✓ płeć - mężczyźni chorują częściej;
- ✓ uszkodzenia wywołane czynnikami chemicznymi (kwasy, zasady) - w przypadku poparzenia przełyku dochodzi do 1000-krotnego wzrostu ryzyka zachorowania;
- ✓ zespół Plummera-Vinsona (zespół objawów wynikający z niedoboru żelaza, obejmujący niedokrwistość oraz zapalenie zanikowe języka i przełyku);
- ✓ uwarunkowana genetycznie hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie) dłoni i stóp;
- ✓ achalazja przełyku - choroba polegająca na zaburzeniach rozkurczu dolnego zwieracza przełyku;
- ✓ wcześniejsze zachorowanie na raka głowy i szyi zwiększają ryzyko zachorowania na powszechniejszy typ raka - płaskonabłonkowego;
- ✓ czynniki dietetyczne - niedobory witamin, oparzenia gorącymi potrawami, spożywanie ostrych przypraw i nieświeżych pokarmów zanieczyszczonych grzybami pleśniowymi;

- ✓ przełyk Barretta - stan, w którym dochodzi do zastąpienia prawidłowego nabłonka płaskiego dolnej części przełyku przez niewystępujący w tym miejscu w warunkach fizjologicznych nabłonek jelitowy lub żołądkowy (ten proces to metaplazja). Uszkodzenie nabłonka jest związane z drażniącym działaniem treści żołądkowej, która w pewnych stanach chorobowych jest zarzucana do przełyku. Przełyk Barretta jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka gruczołowego;
- ✓ otyłość i stan po radioterapii śródpiersia - czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołowego [3].

Czynnikami ponad 8-krotnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego są: oparzenie przełyku substancjami żrącymi, wrodzona modzelowatość (nadmierne rogowacenie) rąk i stóp, zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej), jak również achalazja zwiększającą ~ 30-krotnie ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego przełyku [5].

2.4. Obraz kliniczny i przebieg choroby

Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu przełyku jest **rak płaskonabłonkowy** występujący w **około 90%** przypadków (głównie w górnej i środkowej części przełyku), pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy głównie w dolnej części przełyku [3, 5].

Około 60% przypadków raka płaskonabłonkowego ma postać polipowatą, 25% – wrzodziejącą, 15% – płaską (śródcieniłą) [4].

Rak płaskonabłonkowy przełyku występuje najczęściej w części środkowej (około 50% przypadków) i części dolnej (około 45% przypadków wraz z rakiem typu gruczołowego). Umieszczenie raka w tych częściach przełyku wymaga leczenia chirurgicznego. W górnej części przełyku rak występuje jedynie u około 2% do 5% chorych.

Mięsakoraki, nowotwory neuroendokrynogenne, jak również rak drobnokomórkowy oraz czerniak występują niezwykle rzadko [3].

Obserwowany jest obecnie trend w kierunku zmniejszenia liczby zachorowań na raka płaskonabłonkowego przy jednoczesnym wzroście częstości występowania raka gruczołowego [3].

Rak przełyku przez długi czas przebiega bezobjawowo. Dolegliwości pojawiają się kiedy dochodzi do zwężenia przełyku, które powoduje utrudnione połykanie pokarmów stałych (dysfagia), niezmiernie zmniejszenie masy ciała i ból towarzyszący połykaniu kęsów pokarmu (odynofagia). Do rzadziej występujących objawów choroby należą: duszność, kaszel, chrypka oraz ból w klatce piersiowej za mostkiem. Postęp choroby prowadzi do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu. W przypadku obecności przerzutów w przebiegu raka przełyku występują objawy związane z narządem, który został zajęty przez przerzuty. W związku z powyższym może dojść do powiększenia węzłów chłonnych, zwłaszcza nad lewym obojczykiem (węzeł Virchowa), powiększenia wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej [4, 5].

W przypadku 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji/ raka *in situ*/ raka naciekającego w krtani i/lub oskrzelach [5].

2.5. Rozpoznanie choroby

Oprócz zebrania wywiadu oraz zbadania pacjenta, podającego objawy wskazujące na występowanie raka przełyku, lekarz kieruje na badania dodatkowe, które są niezbędne do potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania.

Dodatkowymi badaniami w diagnostyce raka przełyku jest:

- ✓ **Endoskopia**, będąca podstawową metodą diagnostyczną; umożliwiającą wykrycie zmiany płaskiej w błonie śluzowej, owrzodzenia, guza wpuklającego się do przełyku, usztywnienia ścian spowodowanego naciekiem lub zwężenia światła przełyku oraz pobranie materiału do badania histologicznego [5]. Badanie to polega na wprowadzeniu przez usta do przełyku wąskiej giętkiej rurki, za pomocą której lekarz może obejrzeć błonę śluzową przełyku oraz w razie potrzeby pobrać materiały do badania mikroskopowego. Podczas endoskopii często stosuje się specjalne metody ułatwiające lekarzowi dostrzeżenie wczesnych zmian nowotworowych w obrębie nabłonka wyścielającego wnętrze przełyku (np. użycie odpowiedniego barwnika lub obrazowanie z użyciem światła o odpowiedniej długości fali) [4].
- ✓ **Endosonografia (EUS)**, umożliwiająca ocenę głębokości penetracji guza w ścianie przełyku i sąsiadujących struktur oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, a także wykonanie celowanej biopsji cienkoigłowej powiększonego węzła chłonnego [5]. Za pomocą endosonografii można także ocenić okołoprzełykowe węzły chłonne, a nawet wykonać ich biopsję). To bardzo istotne informacje, na ich podstawie dokonuje się tzw. oceny zaawansowania miejscowego raka [4].
- ✓ **TK i PET-TK** służące do oceny zaawansowania choroby.
- ✓ **RTG** przełyku z kontrastem, metoda bardzo rzadko stosowana (głównie w przypadkach zwężenia uniemożliwiającego przejście endoskopem). W razie dysfagii należy użyć środka cieniującego rozpuszczalnego w wodzie, ze względu na ryzyko zachłyśnięcia [5].

2.5.1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu

Systemem służącym do oceny zaawansowania nowotworów przełyku jest klasyfikacja TNM, składająca się z 3 parametrów (cech rozpoznania) opisujących nowotwór:

- ❖ **Cecha T (ang. tumor)** czyli guz, określa wielkość i rodzaj zmiany miejscowej;
- ❖ **Cecha N (ang. nodules)** opisuje zajęcie węzłów chłonnych;
- ❖ **Cecha M (ang. metastases)** oznacza przerzuty do odległych narządów.

Klasyfikację TNM dla raka przełyku w oparciu o 8. Edycję UICC przedstawiono w poniższych tabelach [6].

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg. TNM /IUC (8. Edycja UICC – 2018) [6]

T (TUMOR) - GUZ PIERWOTNY NOWOTWORU	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>) dysplazja wysokiego stopnia
T1	guz nacieka błazkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej lub guz nacieka warstwę podśluzową
T1a	guz nacieka błazkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej
T1b	guz nacieka warstwę podśluzową

T2	guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	guz nacieka przydanek przełyku
T4	guz nacieka sąsiadujące struktury
T4a	guz nacieka pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	guz nacieka aortę, trzon kręgu, tchawicę
N (LYMPH NODES) - STAN REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH	
Nx	nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	1–2 regionalne węzły chłonne
N2	3–6 regionalnych węzłów chłonnych
N3	7 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych
M (METASTASES) - PRZERZUTY ODLEGŁE	
M0	brak przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO PRZEŁYKU - OCENA KLINICZNA	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień I	T1 N0,N1 M0
Stopień II	T2 N0,N1 M0
	T3 N0 M0
Stopień III	T1,T2 N2 M0
	T3 N1,N2 M0
Stopień IVA	T4a,T4b N0,N1,N2 M0
	każdy T N3 M0
Stopień IVB	każdy T każdy N M
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO PRZEŁYKU - OCENA PATOLOGICZNA	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1a N0 M0
Stopień IB	T1b N0 M0
Stopień IIA	T2 N0 M0
Stopień IIB	T1 N1 M0

	T3 N0 M0
Stopień IIIA	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
Stopień IIIB	T2 N2 M0
	T3 N1,N2 M0
	T4a N0,N1 M0
Stopień IVA	T4a N2 M0
	T4b każdy N M0
	każdy T N3 M0
Stopień IVB	każdy T każdy N M1

2.5.2. Stan sprawności

Wybór właściwego sposobu leczenia pacjentów, jak również określenie rokowania ułatwia ocenę stanu ogólnego pacjentów. Niniejsza skala służy przede wszystkim do oceny sprawności fizycznej, ale także jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową.

Do najczęściej stosowanych skal do oceny stanu sprawności pacjentów należą:

- ✓ Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- ✓ Skala sprawności wg Karnofsky'ego

Tabela 3. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnofsky'ego [36, 37]

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	Stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
		90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
		50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	Zgon	0	Zgon

2.6. Powikłania

Do powikłań związanych z rakiem przełyku należy zaliczyć przetokę do dróg oddechowych, objawiającą się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści, jak również gorączką. Wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych rozwija się zapalenie płuc [5].

2.7. Rokowanie

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, w związku z powyższym rokowanie jest złe. Czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a **średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10%** [4, 5].

Rokowanie jest lepsze we wczesnych zmianach ograniczonych do nabłonka (5-letnie przeżycie wynosi około 90%). Zajęcie przez nowotwór błony podśluzowej zmniejsza przeżycie 5-letnie do 50% chorych, zaś w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych do poniżej 20% [6].

2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.8.1. Dane światowe

Chorobowość

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [3]. Rak przełyku jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet, jak również mężczyzn [34].

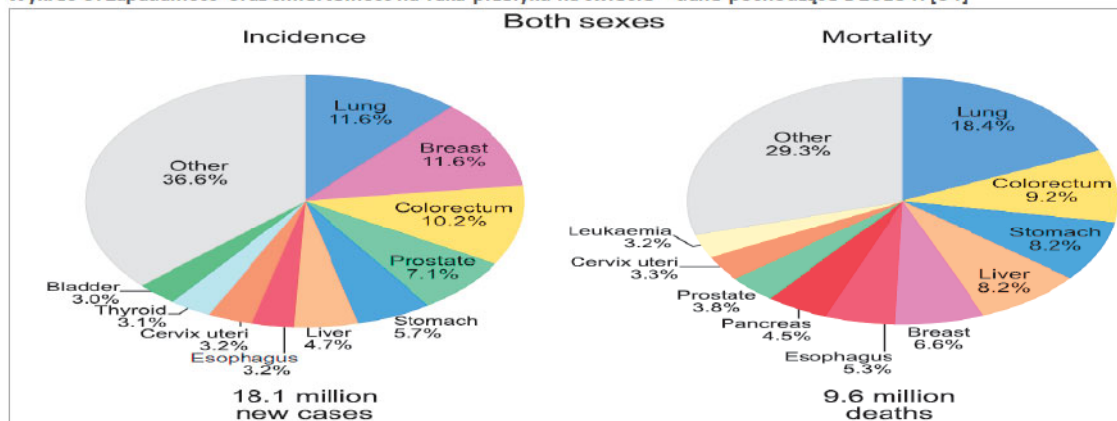
Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu przełyku jest rak płaskonabłonkowy występujący u około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy [3].

W oparciu o dane przedstawione w publikacji *Arnold 2014* rozpowszechnienie płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) na świecie w 2012 roku wynosi 389 000 przypadków [38].

Zpadalność

W 2018 roku zapadalność na rakach przełyku na świecie wynosiła 572 000 przypadków [34].

Wykres 3. Zapadalność oraz śmiertelność na raka przełyku na świecie – dane pochodzące z 2018 r. [34]



2.8.2. Dane polskie

Chorobowość

Wg danych dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), najczęstszą postacią raka przełyku jest rak płaskonabłonkowy, występujący u ok. 90% przypadków. Pozostałe 10% stanowi rak gruczolowy. Nowotwory przełyku ponad 4-krotnie częściej występują u mężczyzn niż u kobiet. Obserwowany jest obecnie trend w kierunku zmniejszenia liczby zachorowań na raka płaskonabłonkowego przy jednoczesnym wzroście częstości występowania raka gruczolowego [3].

Zapadalność

W 2017 roku zapadalność na raka przełyku w Polsce wyniosła 1 403 przypadki, tj. zarejestrowano 1 123 nowych zachorowań u mężczyzn i 280 wśród kobiet [3].

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2018 roku, liczba **nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku wyniosła łącznie 1 468** (1 161 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 307 wśród kobiet) [39]. Standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł kolejno 3,6/100 000 wśród mężczyzn oraz 0,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet [39].

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu nowotworu przełyku w 2017 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 501 przypadków, tj. 1 189 przypadki wśród mężczyzn i 312 przypadków u kobiet [3].

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2018 roku liczba zgonów z powodu raka przełyku wyniosła łącznie **1 638 przypadków** (1 292 zgony wśród mężczyzn oraz 346 zgonów wśród kobiet) [39]. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi kolejno 3,9/100 000 mieszkańców wśród mężczyzn oraz 0,7/100 000 wśród kobiet [39].

2.8.3. Wielkość populacji docelowej

W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowano liczebność populacji docelowej w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane podczas spotkania *Advisory Board* [59]. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki wykorzystane w kolejnych etapach oszacowań populacji w ramach BIA, [REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące oszacowanie liczebności populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na budżet (BIA), dołączonej do wniosku [76].

2.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz niezaspokojone potrzeby

Obciążenie społeczno-ekonomiczne płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) jest duże ze względu na:

Agresywny przebieg choroby

Rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych typów nowotworu, przebiegający przez długi czas bezobjawowo. Dolegliwości pojawiają się, kiedy dojdzie do zwężenia przełyku, które powoduje utrudnione połykanie pokarmów – najpierw stałych, a następnie płynnych. Najczęstsze objawy to trudności z przełykaniem pokarmów stałych (tzw. dysfagia), niezamierzone zmniejszenie masy ciała i ból towarzyszący połykaniu kęsów pokarmu (tzw. odynofagia) [4].

U około 72% pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano guzy kwalifikujące się do resekcji, występują przerzuty choroby. Rak przełyku charakteryzuje się częstymi wznowami choroby [4].

Rokowanie wśród pacjentów z rakiem przełyku jest złe. Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie 5–10% [4, 5].

Brak w Polsce badań przesiewowych w kierunku wczesnej diagnostyki raka przełyku [3] wskazuje na obecność niezaspokojonej potrzeby w tym zakresie.

Dostęp do leczenia

W zaawansowanej postaci płaskonabłonkowego raka przełyku, zarówno polskie, jak również zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują na chemioterapię, jako opcję terapeutyczną rekomendowaną w przedmiotowym wskazaniu [9, 10, 11, 12, 13].

Wyniki stosowanych obecnie metod chemioterapii są niezadawalające. Wynika to ze znacznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz jego niewielkiej wrażliwości na dostępne obecnie dla pacjentów opcje terapeutyczne takie jak radioterapia i chemioterapia [3].

Retrospektywne, nieinterwencyjne badania *Jaffe 2018*, przeprowadzone wśród 639 lekarzy w Europie, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Azji, uwzględniające dane od 1 049 pacjentów z rakiem przełyku, w tym dla 387 osób w drugiej linii leczenia ESCC, wskazuje, iż preferowanymi opcjami terapeutycznymi w docelowej populacji pacjentów są taksany (UK-50%, Niemcy-43%, Hiszpania-40%, Japonia-62%). Częstość wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz hospitalizacji z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosiła kolejno 15% oraz 13%, natomiast mediana hospitalizacji pacjentów wynosiła 10,8 dnia. Odsetek pacjentów z 2-4 stopniem sprawności wg ECOG w związku ze stosowaną chemioterapią wynosił 58%. Ze względu na zły stan zdrowia pacjentów po stosowanej chemioterapii, zaledwie u 8% możliwe było zastosowanie 3 linii leczenia, 39% pacjentów zmarło po zakończeniu drugiej linii chemioterapii, natomiast aż 50% pozostało bez leczenia [30].

W retrospektywnym badaniu RWD *Abraham 2020* przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych porównano skuteczność kliniczną terapii taksanami względem innej grupy leków, tj. nie zawierającej taksanów, wśród pacjentów w drugiej linii leczenia ESCC. Spośród 86 osób uczestniczących w badaniu, u 43% zastosowano terapię taksanami. Do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii należała karbolpatyna w skojarzeniu z paklitaksemem - 56,8%, u 29,1% zastosowano skojarzenie fluoropirymidyny z pochodnymi platyny oraz u 16,3% pacjentów stosowano fluoropirymidynę w monoterapii. W grupie osób, u których nie stosowano taksanów, do najczęstszych schematów chemioterapii należały, FOLFOX - 42,9% lub kapecytabina w monoterapii -12,2%. W oparciu o dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej w USA wskazują, iż zastosowanie taksanów w drugiej linii leczenia ESCC, poprawia przeżycie pacjentów, jednak obserwowano poprawa jest niewielka (ang. *amodest degree*). W związku z powyższym konieczne jest w prowadzenie do praktyki klinicznej skutecznych

oraz bezpiecznych dla pacjentów opcji terapeutycznych pozwalających na wydłużenie przeżycia pacjentów w 2 linii leczenia ESCC [8].

Zastosowanie taksanów, wskazywanych przez wytyczne kliniczne wymaga uwzględnienia występujących hematologicznych, żołądkowo-jelitowych i neurologicznych zdarzeń niepożądanych, które mogą opóźnić leczenie oraz wymagać redukcji dawki leku [31, 32, 33].

Stosowana powszechnie chemioterapia nie jest dobrze tolerowana przez pacjentów, w związku z tym duży odsetek pacjentów nie może być leczony w ramach drugiej linii terapii ze względu zły stan sprawności, choroby współistniejące oraz brak dostępu pacjentów do dobrze tolerowanej i skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu ESCC. Brak skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, poprawiającej jakość życia pacjentów z zaawansowanym nowotworem płaskonabłonkowym przełyku wskazuje na obecność niezaspokojonej potrzeby w tym zakresie.

Jakość życia pacjentów

Nowotwór przełyku, rozpoznawany najczęściej w zaawansowanym stadium prowadzi do dysfagii, jak również bólu związanego z trudnościami w połykaniu pokarmów, prowadząc w konsekwencji do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu [3], co bezpośrednio przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC.

Istotny problem kliniczny, u chorych z zaawansowanym nowotworem stanowi znaczna toksyczność leczenia chemicznego, stanowiąca obecnie praktykę kliniczną w leczeniu zaawansowanego raka przełyku [10, 11, 12, 13]. Jest to jeden z argumentów na stosowanie cytostatyków o możliwie ograniczonych działaniach niepożądanych, często w monoterapii. Należy podkreślić, że onkolog kliniczny często podejmuje trudną, ale słuszną decyzję odstąpienia od dalszego leczenia cytostatykami, na przykład w przypadku zaawansowanych nowotworów o niewielkiej wrażliwości na cytostatyki i ciężkiego stanu ogólnego chorych. Stosowanie chemioterapii jest wówczas związane z objawami niepożądanymi, które mogą znacznie obniżyć jakość życia chorych, natomiast odpowiedź terapeutyczna jest zazwyczaj znikoma i nie powoduje istotnego zmniejszenia masy guza i złagodzenia objawów ani nie wydłuża istotnie czasu przeżycia. Ponadto, leczenie chemiczne może powodować wiele objawów niepożądanych (głównie hematologicznych oraz ze strony układu pokarmowego), występujących w krótkim czasie po podaniu cytostatyków lub też po dłuższym czasie od zakończenia leczenia [67], wpływając istotnie na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC.

Specyfika choroby, stan zaawansowania ESCC będący przedmiotem analizy (zaawansowany nieoperacyjny nawrotowy lub przerzutowy rak przełyku), jak również stosowana obecnie chemioterapia (rekomendowana w wytycznych klinicznych), ze względu na swą toksyczność wpływa na pogarszanie jakości życia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby.

Aspekt ekonomiczny

Zużycie zasobów w przypadku raka przełyku jest wysokie, co generuje wysokie koszty z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia. W oparciu o informacje pozyskane w ramach retrospektywnego badania klinicznego uwzględniającego dane dla 387 pacjentów z ESCC, leczonych w ramach drugiej linii chemioterapią lub BSC, odnotowano iż, około 15% pacjentów wymagało wizyty na ostrym dyżurze w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego, 13% pacjentów wymagało hospitalizacji w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego (mediana hospitalizacji wynosiła 10,8 dnia) [30]. Koszty pośrednie związane z rakiem przełyku są również wysokie, a utrata produktywności spowodowana przedwczesną śmiercią ma znaczący wpływ na społeczeństwo [68, 69, 70].

2.10. Aktualne postępowanie medyczne

2.10.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK)

Zgodnie z zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*, pochodzącymi z 2015 roku, w ramach chemioterapii paliatywnej płaskonabłonkowego raka przełyku (z wyjątkiem terapii anty-HER2), podobnie jak w przypadku gruczolaka oraz raka żołądka do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych należą:

- ❖ **1 linia leczenia:** cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem;
- ❖ **2 linii leczenia:** w przypadku pacjentów pozostających w dobrym stanie sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na chemioterapię stosowaną w ramach pierwszej linii leczenia, należy rozważyć zastosowanie **taksoidu** lub **irynotekanu**.

W oparciu o informacje przedstawione w polskich wytycznych (PTOK), należy wnioskować, iż chemioterapię kolejnych linii zarówno w przypadku raka przełyku, jak również raka żołądka można stosować wyłącznie u chorych w dobrym, ogólnym stanie zdrowia. Rekomendowane opcje terapeutyczne obejmują monoterapię docetakselem (DTC), paklitakselem (PCT) oraz irynotekaniem (IRI).

Nie udowodniono większej skuteczności chemioterapii wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania. Skuteczność chemioterapii w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej chemioterapii są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczolowego [9].

2.10.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej w tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku.

Tabela 6. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 [10]</i>	<p>U chorych w stadium rozsiewu można rozważyć zastosowanie różnych opcji leczenia paliatywnego (w zależności od sytuacji klinicznej).</p> <p>Wartość chemioterapii paliatywnej w przypadku raka płaskonabłonkowego jest słabiej udowodniona niż w gruczolaku.</p> <p>Brachyterapia może być najlepszym wyborem, bowiem nawet po zastosowaniu radioterapii z pól zewnętrznych zapewnia lepszą długoterminową kontrolę dysfagii oraz mniejszą liczbę powikłań niż w przypadku implantacji metalowego stentu [I, B].</p> <p>W wybranej grupie chorych (w szczególności z rozpoznaniem raka gruczolowego oraz w dobrym stanie sprawności) zaleca się paliatywną chemioterapię [III, B]. Nowe schematy terapii, oparte na skojarzeniu oksaliplatyny/fluoropirymidyny stanowią alternatywę do klasycznego schematu chemioterapii, zawierającego cisplatynę oraz 5-fluorouracyl (5-FU). Infuzja 5-FU może zostać zastąpiona kapecytabiną (jeśli połącznie tabletki nie stanowi zagrożenia dla pacjenta).</p> <p>W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego (SCC) wartość wielolekowej paliatywnej chemioterapii jest zapewne mniejsza, dlatego w takich przypadkach należy</p>

	<p>rozważyć wyłącznie najlepsze postępowanie wspierające (best supportive care – BSC) lub paliatywną monochemioterapię [II, B].</p> <p>Schematy oparte na cisplatynie w porównaniu do monoterapii wiążą się z lepszym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, lecz nie przynoszą dodatkowych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, dlatego BSC lub monoterapia paliatywna powinny zostać rozpatrzone jako opcje leczenia.</p>
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 [11]</i></p>	<p>Opcje terapeutyczne zastosowane w ramach drugiej linii leczenia uzależnione są od rodzaju stosowanej uprzednio terapii oraz stanu sprawności pacjenta (PS).</p> <p>Do preferowanych schematów terapeutycznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nawrotowego oraz przerzutowego raka przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaksel (kategoria 1)* ▪ Paklitaksel (kategoria 1)* ▪ Irynotekan (kategoria 1)* ▪ Fluorouracyl+irynotekan ▪ Pembrolizumab (nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną [MSI-H] oraz niezgodnością deficytu naprawczego [dMMR]) ▪ Ramucirumab + paklitaksel oraz triflurydyna+typiracyl (dla raka gruczołowego oraz gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irynotekan+cisplatyna ▪ Pembrolizumab [poziom ekspresji PD-L1 dla CPS* ≥1 (CPS-Combined Positive Score); kategoria 2B**] ▪ Docetaksel+irynotekan (kategoria 2B)** ▪ Ramucirumab (dla raka gruczołowego oraz gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) <p>Leczenie paliatywne oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) są zawsze wskazane. Stan ogólny pacjenta determinuje włączenie chemioterapii.</p> <hr/> <p>Komentarz: * Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; jednolity konsensus NCCN; **Kategoria 2B: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; konsensus NCCN.</p>
<p><i>Alberta Health Service (Clinical Practice Guideline), 2020 [12]</i></p>	<p>W ramach drugiej linii leczenia przerzutowego, płaskonabłonkowego raka przełyku do rekomendowanych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab w monoterapii (w oparciu o wyniki badania <i>ATTRACTION-3</i>); ▪ Chemioterapia taksanami.
<p><i>Japan Esophageal Society 2017</i></p>	<p>W ramach drugiej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego oraz nawrotowego raka przełyku do rekomendowanych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci oporni na leczenie skojarzeniem cisplatyny z fluorouracylem (stosowane w I linii);

	<ul style="list-style-type: none">✓ Monoterapia taksanami (docetaksel, paklitaksel)- często stosowana opcja terapeutyczna;✓ Należy stosować leki (inne niż fluoropirymidyna i leki oparte o platynę), które prawdopodobnie mogą wykazać skuteczność, ale należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do szkód (toksyczność) [oprócz taksanów wymieniono również niwolumab oraz nedaplatynę];✓ Nie wykazano wydłużenia przeżycia pacjentów w przypadku żadnego z leków;✓ Wpływ ponownego podania leków stosowanych w I linii oraz terapii skojarzonej nie zostało dotąd ustalone/określone;✓ U pacjentów ze złym stanem ogólnym należy stosować paliatywne leczenie objawowe;✓ Istnieją wyłącznie słabe dowody rekomendujące chemioterapię w leczeniu raka przełyku w stadium IVb.
--	---

2.10.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Wybór opcji terapeutycznych rekomendowanych w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku uzależniony jest od rodzaju stosowanej uprzednio terapii oraz stanu sprawności pacjenta (PS). Leczenie wyłącznie objawowe jest u wielu chorych optymalnym postępowaniem, szczególnie w grupie chorych w złym ogólnym stanie zdrowia.

Szczegółowa analiza polskich, jak również zagranicznych wytycznych klinicznych wskazuje, iż wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy **monoterapia taksanami** takimi jak **docetaksel** oraz **paklitaksel**, jak również **irynotekan** [10, 11, 12, 13].

Niwolumab (Opdivo®) jako opcja terapeutyczna rekomendowana w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, wymieniony został w najnowszych spośród analizowanych wytycznych klinicznych: *Japan Esophageal Society 2020* [13], jak również *Alberta Health Services 2017* [12]. Należy mieć na uwadze, iż niwolumab został zarejestrowany w leczeniu pacjentów z ESCC w grudniu 2020 roku [14], w związku z powyższym w okresie tworzenia wcześniejszych wytycznych, nie było opublikowanych jeszcze dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej produktu *Opdivo®* w wnioskowej populacji pacjentów.

Pozytywne opinie dotyczące stosowania Opdivo®

Dodatkowo, w dniu 15 października 2020 roku **Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA)** wydał **pozytywną opinię** w sprawie rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), uwzględniającego leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej, opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [54, 55]. Wg raportu EMA (*EMA Assessment report dla Opdivo®*) w badaniu ONO-4538-24 (*ATTRACTION-3*) leczenie niwolumabem przyniosło statystycznie znamienne korzyść dla przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą chemioterapię, którą można uznać za istotną klinicznie, biorąc pod uwagę złe rokowania pacjentów z zaawansowanym ESCC. W odniesieniu do europejskiej praktyki klinicznej istniała niepewność co do korzyści związanej z leczeniem niwolumabem w zakresie OS w populacji pacjentów rasy białej / nieazjatyckiej. Jednak na podstawie dodatkowych danych poddanych analizie (w tym wyników badania oceniającego stosowanie

niwolumabu w leczeniu adjuwantowym ESCC) można oczekiwać, że ta grupa pacjentów również odnosi korzyści ze stosowania niwolumabu. Zdarzenia niepożądane, które były często zgłaszane w badaniu *ATTRACTION-3*, należą do takich, których można się spodziewać w związku z leczeniem niwolumabem. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Niwolumab oraz chemioterapia mają odrębny profil bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia, a także stopnia 3-4) i SAE (dowolnego stopnia, a także stopnia 3-4), niwolumab wypada korzystnie w porównaniu z chemioterapią. **Wg informacji przedstawionych w dokumencie EMA, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka [56].**

W październiku 2020 roku, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała pozytywną opinię odnośnie stosowania niwolumabu (Opdivo®), w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), po wcześniejszej terapii fluoropiramidyną oraz chemioterapią opartą na platynie. Podkreślono korzyści z zastosowania Opdivo® względem docetakselu oraz paklitakselu w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. Niniejsza rekomendacja opiera się na wynikach badania *ATTRACTION-3* [57].

W lutym 2020 roku japońskie Ministerstwo Zdrowia (*Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare: MHLW*) wydało **pozytywną opinię** dotyczącą zastosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego lub nawrotowego raka przełyku, progresującego po zastosowanej chemioterapii. Niniejsza rekomendacja opiera się na wynikach badania *ATTRACTION-3* [58].

3. INTERWENCJA

3.1. Wskazanie

Niwolumab (Opdivo®) 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 [14].

3.2. Informacje o interwencji ocenianej

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianego produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14].

Informacje	Opdivo®
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Kod ATC	L01XC
Nazwa handlowa	Opdivo®
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu, jedna fiołka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu)
Wygląd produktu leczniczego	przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>4 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim odrywaniem zamknięciem typu "flip-off" (aluminiowym), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . <u>10 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i szarym odrywaniem zamknięciem typu "flip-off" (aluminiowym), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> .
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001, EU/1/15/1014/002, EU/1/15/1014/003
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 czerwca 2015
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Data rejestracji dla wnioskowanego wskazania	14 grudnia 2020 roku

3.3. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Zalecana dawka niwolumabu, stosowanego w ramach infuzji dożyłnej w monoterapii płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi 240 mg co 2 tygodnie. Czas infuzji wynosi 30 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2 -1,2 µm. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można

rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) [14].

3.4. Środki ostrożności specyficzne dla płaskonabłonkowego raka przełyku

Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących ESCC.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z ESCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego (żadnych) konkretnego (konkretnych) czynnika (czynników) związanego (związanych) z przedwczesnymi zgonami [14].

3.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność: w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym. Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

- ✓ **Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

- ✓ **Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.
- ✓ **Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.
- ✓ **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową.
- ✓ **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry:** podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu
- ✓ **Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego:** w badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc.

Reakcje na wlew: w badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew [14].

3.6. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek Mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH) [14].

3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. **Karmienie piersi:** nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. **Płodność:** nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznan [14].

3.8. Działania niepożądane

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2787), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: **uczucie zmęczenia (29%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) [14].**

3.9. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu. Inne formy interakcji 17 Immunosupresja systemowa Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab [14].

3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w drugiej linii leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.02.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [23]
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [15]
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [20]
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [27]
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [17]
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [19]
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [26]

- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [24].

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 26.02.2021 r. zidentyfikowano **pozytywną rekomendację HAS**, pochodzącą ze stycznia 2018 roku, dotyczącą **niwolumabu w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego, progresującego w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny**. Stwierdzono wyższość niwolumabu nad docetakselem, cetuksymabem lub metotreksatem w monoterapii. Niniejsza rekomendacja dotyczy niwolumabu stosowanego w ramach drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, opartej na związkach platyny.

W listopadzie 2020 roku NICE wydał **negatywną rekomendację dla niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku u dorosłych, którzy wcześniej otrzymali terapię skojarzoną z udziałem pochodnej platyny i fluoropirydyny**.

W przygotowanej rekomendacji uwzględniono informację, iż najbardziej prawdopodobna wartość współczynnika ICER kształtuje się powyżej *willingness-to-pay* płatnika.

Należy podkreślić, iż **Komitet NICE uznał produkt leczniczy Opdivo® w wnioskowanej populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*, EOL), czyli innowacyjną terapię, która wydłuża życie, a nie tylko łagodzi objawy choroby**. Zgodnie z niniejszą rekomendacją NICE, niwolumab jest lekiem wydłużającym życie u terminalnie chorych pacjentów z ESCC, niemniej jednak ze względu na przekroczenie progu QALY, nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w wnioskowanym wskazaniu [71].

Szczegółowy opis kryteriów NICE dla oceny metod leczenia stosowanych u schyłku życia przedstawiono w załączniku.

Wyniki badania klinicznego sugerują, że niwolumab nie poprawia odsetków odpowiedzi na leczenie, ani przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z leczeniem taksanem. W badaniu wskaźnik zgonów w pierwszych 3 miesiącach leczenia był wyższy w przypadku niwolumabu, niż w przypadku taksanów, mimo że z badania wykluczono osoby, których oczekiwana długość życia była krótsza niż 3 miesiące. Po upływie tego okresu dowody sugerują, że pacjenci leczeni niwolumabem żyją dłużej z w porównaniu z leczeniem taksanem, ale potrzebne są wyraźne dowody dla długoterminowego przeżycia.

Ze względu na niepewne dowody kliniczne istnieje znaczna niepewność co do wiarygodności szacunków kosztów terapii niwolumabem. Wnioskodawca uzyskał dostęp do nowych danych z badania opartych na dłuższym okresie obserwacji (do 36 miesięcy), ale ich wpływ na efektywność kosztową leku pozostaje niezany.

W niniejszym dokumencie uwzględniono również informację, iż **chemioterapia taksanem jest prawidłowym komparatorem dla niwolumabu (istnieje efekt klasy dla taksanów, zarówno dla skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii)**. Natomiast, najlepsze leczenie wspomagające (BSC) nie stanowi komparatora dla niwolumabu, ponieważ pacjenci, których stan kliniczny nie jest wystarczająco dobry, aby tolerować terapię taksanami, prawdopodobnie nie odniosą korzyści ze stosowania niwolumabu.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji dla wnioskowanej terapii.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	Nie zidentyfikowano
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Negatywną rekomendację odnośnie stosowania niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku u dorosłych, którzy wcześniej otrzymali terapię skojarzoną z udziałem pochodnej platyny fluoropirydiminy. Powodem negatywnej decyzji są: niepewność przedstawionych korzyści klinicznych (konieczne są dowody w zakresie długoterminowego przeżycia) oraz znaczna niepewność co do oszacowań kosztowych. Najbardziej prawdopodobna wartość współczynnika ICER kształtuje się powyżej <i>willingness-to-pay</i> płatnika.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	Nie zidentyfikowano
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania niwolumabu w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego, progresującego w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Stwierdzono wyższość niwolumabu nad docetakselem, cetuksymabem lub metotreksatem w monoterapii. Niniejsza rekomendacja dotyczy niwolumabu stosowanego w ramach drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, opartej na związkach platyny. Komentarz: Zidentyfikowana rekomendacja nie dotyczy <i>stricte</i> analizowanego wskazania refundacyjnego. Dotyczy szerszej populacji pacjentów, tj. osób z zaawansowanym nowotworem górnego odcinka przewodu pokarmowego.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	Nie zidentyfikowano
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2020 r.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [25, 28] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, **czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza udziałów w rynku
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [25].

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego [22] **w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną**.

A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na opcjach terapeutycznych stosowanych w wskazanej populacji pacjentów (druga linia leczenia ESCC).

✓ Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Wybór opcji terapeutycznych stosowanych w ramach drugiej linii leczenia uzależniony jest od rodzaju stosowanej uprzednio terapii oraz stanu sprawności pacjenta (PS). Leczenie wyłącznie objawowe jest u wielu chorych optymalnym postępowaniem, szczególnie w grupie chorych w złym ogólnym stanie zdrowia.

Zgodnie z zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*, pochodzącymi z 2015 roku, w ramach chemioterapii paliatywnej płaskonabłonkowego raka przełyku, podobnie jak w przypadku gruczolaka oraz raka żołądka do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w ramach drugiej linii leczenia **należy taksoid (docetaksel lub paklitaksel)**, jak również **irynotekan** [9].

W oparciu o analizę międzynarodowych wytycznych klinicznych takich jak *ESMO 2016* [10], *NCCN 2019* [11], *Alberta Health Service 2020* [12], jak również *Japan Esophageal Society 2017* [13] należy wnioskować, iż do

preferowanych opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia pacjentów z ESCC, wymienionych we wszystkich analizowanych wytycznych klinicznych, analogicznie jak w przypadku polskich wytycznych (PTOK) należą: **chemioterapia taksanami (docetaksel, paklitaksel)** oraz **irynotekan**.

✓ **Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych)**

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [25, 28].

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 lutego 2021 roku, refundowanych jest obecnie **10 substancji czynnych** w ramach chemioterapii raka przełyku [49].

Osiem spośród 10 substancji czynnych refundowanych jest we wnioskowanym wskazaniu, tj. C.15 (bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, **irynotekan**, lanreotyd, mitomycyna).

Dwie spośród 10 wymienionych substancji czynnych (karboplatyna oraz paklitaksel) stosowane są w analizowanym wskazaniu zgodnie z zawężeniami.

Docetaksel oraz **paklitaksel** będące komparatorami dla niwolumabu w badaniu klinicznym *ATTRACTION-3* nie znajdują się na wykazie leków refundowanych w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka przełyku. Niemniej jednak stanowią one opcje terapeutyczne rekomendowane przez wszystkie analizowane wytyczne kliniczne, zarówno polskie, jak również zagraniczne oraz są rekomendowane przez ekspertów klinicznych w docelowej populacji pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Podsumowanie terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [49]

Substancja czynna	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU	PRZEŁYK, NIEOKRESŁONY
BLEOMYCIN SULPHATE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
CARBOPLATINUM	█	NIE	Zawężenie*	Zawężenie*	NIE	Zawężenie*	Zawężenie*	NIE	NIE
CISPLATINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOXORUBICINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
EPIRUBICINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
FLUOROURACILUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
IRINOTECANUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
LANREOTIDUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
MITOMYCINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
PACLITAXELUM	█	NIE	Zawężenie**	Zawężenie**	NIE	Zawężenie**	Zawężenie**	NIE	NIE

* w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitaksellem oraz radioterapią (nie zawiera wskazania dla niwololumabu)

** w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (nie zawiera wskazania dla niwololuma)

✓ Analiza udziałów w rynku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Podsumowanie wyboru komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Monoterapia taksanami (paklitaksel, docetaksel) jest opcją terapeutyczną **rekomendowaną, zarówno w polskich, jak również zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego**. Taksany (docetaksel oraz paklitaksel) są **wskazywana przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce w wnioskowanej populacji pacjentów z ESCC**. Ponadto, biorąc pod uwagę **dostępne dowody naukowe**,

badanie *ATTRACTION-3*, stanowi główne i wiarygodne źródło danych o efektywności klinicznej niwolumabu względem chemioterapii taksanami (docetaksel i paklitaksel) w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku.

Podsumowując, jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel).

Ponadto, mając na uwadze **polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych**, jak również **obowiązujące w Polsce regulacje prawne [25, 28]**, wskazujące na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych, adekwatnym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest również **irynotekan**. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [49] **irynotekan jest refundowany** ze środków publicznych we wskazaniu C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [25, 28], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią eksperta medycznego).

Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatorów dla niwolumabu

Obszar	Komparator		
	Docetaksel (DTC)	Paklitaksel (PCT)	Irynotekan (IRI)
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	NIE	NIE*	NIE
Wytyczne praktyki klinicznej	TAK	TAK	TAK
Powszechna praktyka kliniczna w opinii ekspertów klinicznych	TAK	TAK	TAK
Finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku	NIE	TAK**	TAK
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	TAK	TAK	NIE
Możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej	TAK (porównanie H2H) [^]	TAK (porównanie H2H) [^]	NIE

*Wskazanie niezarejestrowane w Polsce [44]; ** w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego; [^]możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (ang. *head to head*) w oparciu o wysokiej wiarygodności badanie kliniczne RCT (*ATTRACTION-3*). W badaniu *ATTRACTION-3* porównano efektywność kliniczną niwolumabu vs monoterapię taksanami łącznie (DTC i PCT), jak również z uwzględnieniem poszczególnych terapii, tj. NIVO vs DTC lub PCT w przypadku części analizowanych punktów końcowych

4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

4.3.1. Docetaksel

Grupa farmakoeconomiczna: lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, kod ATC: L01CD

Mechanizm działania

Cytostatyk należący do taksanów, półsyntetyczna pochodna substancji otrzymywanej z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata*). Działa przeciwnowotworowo przez pobudzanie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu

z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. Docetaksel jest aktywny w wielu liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen wielolekowej oporności. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania [40].

Wskazanie do stosowania

Rak piersi. W skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych. W skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u chorych, u których nie stosowano poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

W monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, zawierającej antracykliny lub lek alkilujący. W skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami u osób, u których występuje nadekspresja genu HER2 w guzie i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. W skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, zawierającej antracykliny.

Rak płuca. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną w nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób, które nie otrzymywały wcześniejszej chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego. W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu hormononiezależnego raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka. W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi. W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [40].

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zaburzenia hematologiczne, reakcje skórne, zatrzymanie płynów, zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek, uszkodzenie OUN, zaburzenia kardiologiczne neutropenia powikłana, toksyczność żołądkowo-jelitowa [40].

Dawkowanie

Dawkowanie uzależnione od wskazania terapeutycznego, zawiera się w zakresie od 75-100 mg/m² powierzchni ciała [40, 41, 42, 43].

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, występujące w związku z leczeniem docetakselem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem docetakselem [40].

Działania niepożądane	
Najczęstsze działania niepożądane	<p>przemijająca i niezależna od dawki kumulacyjnej neutropenia (nadir ok. 7. dnia, średni czas trwania neutropenii <500 komórek/μl – 7 dni), niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, osłabienie. Reakcje nadwrażliwości (zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez niego, ucisk w klatce piersiowej, duszność i gorączka polekowa, dreszcze, niedociśnienie i/lub skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka, rumień).</p> <p>Neurotoksyczność obwodowa (parestezje, dyzestezje, ból, pieczenie, osłabienie, zaburzenia smaku); w przypadku ciężkich objawów należy zmniejszyć dawkę docetakselu. Odwracalne reakcje skórne (rumień, wykwity skórne, m.in. na dłoniach, stopach, ramionach, twarzy, klatce piersiowej), wykwity ze złuszczeniem się skóry, ciężkie zmiany w obrębie paznokci (odbarwienia, przebarwienia, ból, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska). Reakcje w miejscu podania (przebarwienie, zapalenie, zaczerwienienie, wysuszenie skóry, zapalenie żyły, wynaczynienie, obrzęk żyły). Zatrzymanie płynów (obrzęki obwodowe, rzadziej wysięki w jamie opłucnej, otrzewnej i worku osierdziowym, wodobrzusze, zwiększenie masy ciała). Zwiększenie aktywności aminotransferaz, bilirubiny i fosfatazy zasadowej, bardzo rzadko zapalenie wątroby. Ponadto: zakażenia, włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, brak łaknienia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zaparcie, bóle mięśni i stawów, astenia, przemijające zaburzenia widzenia, łzawienie, w leczeniu skojarzonym letarg. Inne działania niepożądane – patrz: zarejestrowane materiały producenta.</p>

Status refundacyjny

Docetaksel nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [49]. Stanowi jednak opcję terapeutyczną rekomendowaną w polskich oraz zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego, jak również jest wskazywany przez ekspertów klinicznych jako właściwy komparator dla niwolumabu.

4.3.2. Paklitaksel

Grupa farmakoeconomiczna: lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, kod ATC: L01CD

Mechanizm działania

Pochodna substancji otrzymywanej z kory cisu (*Taxus brevifolia*). Paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Powoduje to zahamowanie niezbędnej dla mitozy i interfazy reorganizacji siatki mikrotubuli. Dodatkowo lek prowadzi do nieprawidłowego układu „wiązek” mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Zatrzymuje podział komórki na granicy meta- i anafazy, indukuje apoptozę [44].

Wskazanie do stosowania

Rak jajnika. W skojarzeniu z cisplatyną jako lek pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej resekcji. Jako lek drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne.

Rak piersi. Leczenie pierwszego rzutu w miejscowo zaawansowanym raku piersi lub raku piersi z przerzutami; lek stosuje się w skojarzeniu z antracyklinami lub trastuzumabem. Leczenie raka piersi z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub nie można było go zastosować. Leczenie uzupełniające raka piersi.

Niedrobnokomórkowy rak płuca. W skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i/lub radioterapii.

Mięsak Kaposiego. Jako lek drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposiego u chorych na AIDS, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antracykliną liposomalną.

Dodatkowo. Stosowany także w zaawansowanym drobnokomórkowym raku płuca, **raku przełyku**, raku pęcherza, nowotworach głowy i szyi, raku szyjki macicy (wskazania niezarejestrowane w Polsce) [44].

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, neuropatia, zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego, niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, częstoskurcz, kołatania serca, omdlenia, zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, neurotoksyczność, zaburzenia czynności wątroby, rzekomobłoniaste zapalenie dwunastnicy, śródmiąższowe zapalenie płuc, działania karcinogenne, genotoksyczne, mutagenne [44].

Dawkowanie

Dawkowanie uzależnione od wskazania terapeutycznego, zawiera się w zakresie od 75-260 mg/m² powierzchni ciała [44, 45, 46, 47, 48].

Działania niepożądane

Bardzo częste oraz częste działania niepożądane, występujące w związku z leczeniem paklitaksellem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem paklitaksellem [44].

Działania niepożądane	
Bardzo częste (>1/10)	zakażenia (w tym opryszczka pospolita, zakażenie grzybicze [kandydoza] błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie błon śluzowych nosa), ciężka neutropenia, ciężka leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, mielosupresja, niewielkie reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia krwi do głowy i osutka), brak łaknienia, neuropatia (głównie obwodowa), parestezja, senność, niedociśnienie, łysienie, ból stawów, ból mięśni, osłabienie, ból, obrzęk, łącznie z obrzękiem obwodowym i twarzy.
Częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	zespół dolegliwości grypowych, gorączka neutropeniczna, ciężka neuropatia (głównie obwodowa), zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, depresja, zaburzenia intelektualne, zmniejszona ruchliwość (hipokineza), zaburzenia chodu, upośledzenie czucia dotyku (niedoczulica), zaburzenia smaku, ból głowy, dźwięczenie w uszach, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, omdlenie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenie krwi do głowy), duszności, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zaparcia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, bóle brzucha, suchość w ustach, owrzodzenie ust, smolisty stolec, niestrawność, przejściowe zmiany skórne, suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry, wysypka, świąd, trądzik, przejściowe i łagodne zmiany w obrębie paznokci, ból kości, skurcze mięśni nóg, nienormalne osłabienie pewnych grup mięśni (nużliwość), ból pleców, bolesne oddawanie moczu, łagodne reakcje w miejscu podania leku (rumień, tkliwość uciskowa, zmiany barwy skóry lub obrzęk w miejscu wkłucia, ból, wynaczynienie), złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Status refundacyjny

Paklitaksel nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w monoterapii płaskonabłonkowego raka przełyku [49]. Paklitaksel znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego piersiowej i brzusznej części przełyku oraz środkowej i dolnej trzeciej części przełyku.

Stanowi opcję terapeutyczną rekomendowaną w polskich oraz zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego, jak również jest wskazywany przez ekspertów klinicznych jako właściwy komparator dla niwolumabu.

4.3.3. Irynotekan

Grupa farmakoeconomiczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor topoisomerazy I, pochodna kamptotecyny, kod ATC: L01XX

Mechanizm działania

Lek przeciwnowotworowy z grupy inhibitorów topoisomerazy I, półsyntetyczna pochodna kamptotecyny – alkaloidu uzyskiwanego z drzewa *Camptotheca acuminata*. Topoisomeraza I poprzez indukcję odwracalnych nacięć w pojedynczym łańcuchu DNA zmniejsza jego napięcie torsyjne. Irynotekan i jego aktywny metabolit – 7-etylo-10-hydroksykamptotecyna (SN-38) – wiążą się z kompleksem składającym się z DNA i topoisomerazy I, przez co zapobiegają ponownemu połączeniu nici (religacji) pojedynczego łańcucha. Cytotoksyczność irynotekanu wiąże się z uszkodzeniem podwójnej spirali DNA w trakcie jej syntezy, kiedy to enzymy replikacyjne wchodzi w reakcję z trzeciorzędowym kompleksem składającym się z topoisomerazy I, DNA i irynotekanu lub SN-38. Komórki ssaków nie potrafią skutecznie naprawiać powstałych w ten sposób uszkodzeń podwójnej spirali DNA i w rezultacie dochodzi do ich śmierci. Irynotekan jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem swego aktywnego metabolitu SN-38, który ma charakter lipofilny. SN-38 jest ok. 1000 razy silniejszym inhibitorem topoisomerazy I niż irynotekan. Działanie cytotoksyczne obu związków jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S. In vitro nie są rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR, która jest odpowiedzialna za oporność wielolekową komórek nowotworowych, wykazują także działanie cytotoksyczne względem populacji komórek odpornej na doksorubicynę i winblastynę. Wykazuje działanie cytotoksyczne przeciwko modelowym nowotworom mysim: gruczolakorakom piersi, trzustki, jelita grubego, przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom: gruczolakorakowi okrężnicy, piersi, żołądka; jest również aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę). Irynotekan wykazuje także działanie hamujące na acetylocholinoesterazę. Nie wykazuje oporności krzyżowej z 5-fluorouracylem [50].

Wskazanie do stosowania

Rak okrężnicy i/lub odbytnicy. Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u chorych, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii, lub w monochemioterapii u chorych po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. Leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem rozsianej postaci raka okrężnicy lub odbytnicy.

Rak jelita grubego. Leczenie skojarzone z cetuksymabem pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem *KRAS* typu dzikiego po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan lub u osób nieleczonych dotychczas z powodu raka jelita grubego z przerzutami. Leczenie pierwszego rzutu rozsianej postaci raka jelita grubego, w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem lub bez niego.

W badaniach klinicznych. Stosowany również w badaniach klinicznych w przypadkach drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi, wątroby, jajnika, szyjki macicy, **przełyku**, żołądka, trzustki, nerki, międzybłoniaka oraz nowotworów złośliwych głowy i szyi [50].

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelita grubego. Niewydolność szpiku, która uniemożliwia chemioterapię. Stężenie bilirubiny w surowicy 3-krotnie przekraczające górną granicę normy, biegunka, ostry zespół cholinergiczny, śródmiąższowe zapalenie płuc [50].

Dawkowanie

Dawkowanie uzależnione od wskazania terapeutycznego, zawiera się w zakresie od 180-350 mg/m² powierzchni ciała [50, 51, 52, 53].

Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w związku z leczeniem irynotekaniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem irynotekaniem [50].

Działania niepożądane	
Działania niepożądane	<p>Nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.</p> <p>Wczesna biegunka – występuje do 24 h po podaniu leku i towarzyszy jej ostry zespół cholinergiczny: zwężenie źrenic, łzawienie, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, nasilone wydzielanie śliny, pocenie się, rozszerzenie naczyń krwionośnych, spadek ciśnienia tętniczego, dreszcze, uczucie rozbicia, bóle brzucha – leczenie 0,25–1 mg atropiny s.c.</p> <p>Późna biegunka – występuje po 24 h i nieleczona może zagrażać życiu chorego; leczenie początkowo 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2 h przez 12–48 h, aż upłynie 12 h bez biegunki, w skojarzeniu z antybiotykami o szerokim spektrum działania, szczególnie w przypadkach współwystępującej neutropenii.</p> <p>Zaparcie, dyspepsja, neutropenia, leukopenia, zakażenia, małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy, brak łaknienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niedrożność jelit, łagodne skórne reakcje alergiczne, odczyny w miejscu podania, osłabienie, bóle głowy i pleców, przemijająca utrata włosów, skurcze mięśniowe, mrowienie, bardzo rzadko przemijające zaburzenia mowy, zwiększenie aktywności amylazy i/lub lipazy w surowicy, zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie, niewydolność serca u chorych z posocznicą, nadciśnienie, sporadycznie perforacja jelita, duszność.</p>

Status refundacyjny

Irynrotekan jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.35.) [56]. Stanowi opcję terapeutyczną rekomendowaną w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych, jak również jest wskazywany przez ekspertów jako właściwy komparator dla niwolumabu.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej odnoszące się do trzech głównych kategorii: śmiertelności (ang. *mortality*), przebieg/nasilenie choroby (ang. *morbidity*) oraz zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach:

- wytycznych EMA zawartych w dokumencie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [21];
- wytycznych FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [16].

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe omawiane w dokumentach wymienionych powyżej.

Tabela 15. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [21]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS), ✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>), ✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>), ▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL), <p>powinny być również przedstawione.</p> <p>Do pozostałych zaleczanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	<p>mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.</p> <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.</p>
Wytoczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [16]	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression, TTP</i>), ✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival, DFS</i>) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival, EFS</i>), ✓ przeżycie całkowite (OS); ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ✓ odpowiedź całkowita (CR), ✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych, ✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfikacji choroby oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Trwająca odpowiedź na leczenie ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR); stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), inne; ▪ Kontrola choroby, ▪ Zastosowanie kolejnej terapii; ▪ Jakość życia (wg EQ-5D-3L); ▪ Czas do pogorszenia jakości życia wgEQ-5D-3L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Działania niepożądane (ogółem, ciężkie); ▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia ▪ Ekspozycja na badane leczenie.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji leczenia.

5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

W przypadku większości prób klinicznych dotyczących oceny terapii nowotworowych w ocenie odpowiedzi na leczenie stosowane są kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stanowią one standard oceny odpowiedzi na leczenie zarówno w badaniach klinicznych, jak również w praktyce klinicznej. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi terapię.

Są to kryteria klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzone zostały badania obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza. W badaniu *ATTRACTION-3* odpowiedź na leczenie oceniona została zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. [61].

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [61]

Organizacja	Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none">• Ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem• Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm• Normalizacja markerów nowotworowych (gdym w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych• Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none">• Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym• Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none">• Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none">• Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.

5.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii

Właściwa ocena odpowiedzi na leczenie odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych. W odniesieniu do większości nowotworów za najlepszą metodę pod względem oceny odpowiedzi oraz powtarzalności uważa się tomografię komputerową [62].

W przypadku większości badań onkologicznych standardem w interpretacji odpowiedzi na leczenie w oparciu o wyniki badań obrazowych są kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1., bazujące na zmianie rozmiaru guza. Należy jednak podkreślić, iż zostały one opracowane w oparciu o wyniki badań klinicznych, które w większości dotyczą chemioterapii. Ze względu na fakt, iż immunoterapia cechuje się odmienną względem chemioterapii kinetyką odpowiedzi, kryteria RECIST nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia. Uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii, natomiast utrzymuje się znacznie dłużej i może zostać poprzedzone zjawiskiem pseudoprogresji w badaniach obrazowych [62, 32]. Sytuacja ta związana jest z napływem limfocytów do tkanki guza i w wielu przypadkach oznacza raczej pozytywne rokowanie [66].

Należy pamiętać, iż kryteria te opracowano gdy standardem leczenia były cytostatyki, działające bezpośrednio na komórki nowotworowe, dlatego też nie stanowią one najlepszego narzędzia do oceny odpowiedzi na leczenie w immunoonkologii, które jest ukierunkowane na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pacjenta [62, 63].

Według stosowanych w większości badań klinicznych dotyczących onkologii (w tym immunoonkologii) kryteriów RECIST w wersji 1.1. całkowite ustąpienie lub np. procentowa redukcja rozmiaru guza uznawana jest za uzyskanie odpowiedzi na leczenie, natomiast wzrost nowotworu we wczesnych fazach leczenia uznawany jest jako progresja choroby, stanowiąc przesłankę do przerywania stosowanej terapii [61, 62].

W badaniach klinicznych dotyczących leków immunoonkologicznych zaobserwowano, iż uzyskanie odpowiedzi na leczenie poprzedzone było okresowym powiększeniem ocenianych zmian, które zgodnie z kryteriami RECIST uznawane są za progresję choroby. Zjawisko to nazywane jest **pseudoprogresją**. Pseudoprogresja nie jest jeszcze zjawiskiem w pełni zdefiniowanym. Niemniej jednak opisywane jest ono w literaturze jako okresowy wzrost rozmiaru guza w początkowych fazach leczenia lub pojawienie się nowych zmian (lub wzrost rozmiarów guza i pojawienie się nowych zmian), któremu nie towarzyszy pogorszenie stanu zdrowia pacjentów. Obserwowane zjawisko pseudoprogresji może wynikać raczej z efektu leczenia, tj. z miejscowej reakcji tkanek w wyniku naciekania przez komórki immunologiczne, powodując nasilony naciek zapalny, zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz obrzęk niż z rzeczywistej progresji choroby, po którym następuje stabilizacja choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Pseudoprogresja może wystąpić wcześniej, tj. w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii lub później, tj. po 12 tygodniach leczenia [62, 63, 64, 65].

Ogółem, częstość występowania pseudoprogresji w różnych typach nowotworów wynosi < 10%. Dostępne obecnie dowody naukowe wskazują, iż zjawisko pseudoprogresji obserwowano najczęściej w przypadku czerniaka (4,6%-9,3%), nie drobnokomórkowego raka płuc (1,6%- 6,9%) oraz raka nerki (4,9%-7,9%), rzadziej w przypadku raka urotelialnego (1,6%) oraz raka głowy i szyi (1,3%) [64].

W związku z dynamicznym rozwojem immunoterapii w 2009 roku w miejsce standardowych kryteriów oceny opracowano kryteria immunoonkologiczne (ang. *immune-related response criteria; irRC*), uwzględniające możliwość wystąpienia pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia [62].

Dodatkowo, osobną kwestią nie do końca poznaną jest zjawisko hiperprogresji nowotworu. Występuje ono bardzo rzadko oraz polega na przyspieszeniu choroby nowotworowej w odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię. Obecnie analizowane są możliwości przewidywania wystąpienia tego zjawiska już na etapie kwalifikowania pacjentów do terapii [64, 66].

Podsumowując, właściwe różnicowanie pseudoprogresji od rzeczywistego postępu choroby jest bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia. Pozwala na uniknięcie przedwczesnego zakończenia terapii w przypadku pacjentów wykazujących pseudoprogresję, a tym samym zapobiega pozbawieniu pacjenta ewentualnej szansy na uzyskanie długoterminowej korzyści klinicznej w związku z stosowaną immunoterapią. Natomiast w przypadku pacjentów z rzeczywiście postępującą chorobą nowotworową umożliwia zastosowanie alternatywnego względem stosowanego dotychczas sposobu leczenia u danego pacjenta.

W związku z powyższym w przypadku leków immunoonkologicznych, takich jak niwolumab ocena PFS oraz ORR powinna stanowić uzupełniającą rolę względem podstawowego parametru jakim jest przeżycie całkowite (OS).

6. TYP BADANIA

Do analizy efektywności klinicznej (przeгляdu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa-jeśli będą dostępne;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego np. raporty z oceny przedrejestracyjnej – jeśli będą dostępne.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [22].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) stosowany w monoterapii. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Opdivo® we wskazaniu ESCC: <ul style="list-style-type: none"> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji [14]. 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<u>I. MONOTERAPIA TAKSANAMI (CHT)*^:</u> <ul style="list-style-type: none"> Docetaksel (DTC) podawany dożylnie w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie lub; Paklitaksel (PCT) dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni w dawce 100 mg/m² z następującą tygodniową przerwą pomiędzy cyklami leczenia. <u>II. IRYNOTEKAN W MONOTERAPII*</u> <ul style="list-style-type: none"> Irynotekan (IRI) podawany dożylnie, zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach klinicznych i wytycznych/praktyce klinicznej w populacji docelowej (ESCC) – jeśli dane będą dostępne. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); Czas trwania odpowiedzi (DOR); Trwająca odpowiedź na leczenie; Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Odpowiedź częściowa (PR); Stabilizacja choroby; Progresja choroby (PD); Inne; Kontrola choroby Zastosowanie kolejnej terapii; Jakość życia (EQ-5D-3L); Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/leczenia; Działania niepożądane (ogółem, ciężkie); Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> nasilenia; ▪ Ekspozycja na badane leczenie. 	
Typ badań	Analiza główna efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotne badania z randomizacją (RCT). 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	Przegląd badań wtórnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; ▪ profil bezpieczeństwa wg ChPL; ▪ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej#. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

* Ze względu na brak w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DTC, PCT i IRI informacji odnośnie analizowanego wskazania oraz dawkowania leków w ESCC (pomimo iż są one uwzględnione zarówno w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych oraz są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce), dawkowanie poszczególnych leków będących komparatorami dla NIVO określono w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych oraz aktualnej praktyki klinicznej w populacji docelowej- jeśli dane będą dostępne

^ Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz opinię ekspertów, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym względem badania *ATTRACTION-3* dawkowaniem dla DTC i PCT, mając na uwadze praktykę kliniczną w docelowym wskazaniu – jeśli dane będą dostępne

Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (*MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Opdivo®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinie ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Opdivo® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii niwolumabem w porównaniu z monoterapią taksanami (docetaksel i paklitaksel), jak również irynotekanem (w sytuacji dostępności odpowiednich danych, umożliwiających wykonanie porównania).

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności monoterapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności terapii NIVO względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (*QALY*). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średnią długość życia pacjentów ze rakiem przełyku, pozwoli uwzględnić całość kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Opdivo® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Opdivo®

W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Opdivo® zostanie objęte refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami tj. będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono dane dotyczące stanu finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na a dzień 1 marca 2021 r. [49].

Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [49], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumabu: docetaksel, paklitaksel i irynotekan

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawierłość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg CD 10	Poziom odpłatności
Docetaksel	Brak na wykazie leków refundowanych dB wskazania rak przełyku (CD-10: C.15)								
Paklitaksel 1	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KCD 10	Państw. odpłatności
Irinotecan 2	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KCD 10	Poziom odpłatności
	infuzji, 20 mg/ml								
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny

¹Paklitaksel znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku z uwzględnieniem pewnych zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego; ²Irynotekan znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku

9.3. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia

W Wielkiej Brytanii NICE opracował wytyczne dla swoich komisji, zmieniające sposób oceny leków wydłużających życie u terminalnie chorych. Wytyczne NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia (ang. *end of life*) stworzono na podstawie 12-miesięcznej debaty dotyczącej możliwości poprawy dostępu chorych do kosztownych metod leczenia finansowanych przez brytyjskiego płatnika publicznego (NHS). Wprowadzone w 2009 roku przez NICE nowe wytyczne stanowiły odpowiedź na zamówiony przez rząd brytyjski przegląd rozwiązań umożliwiających lepszy dostęp pacjentów do leków onkologicznych w ramach środków NHS pochodzących z podatków, bez obciążających pacjentów dopłat [72]. Aktualnie obowiązujące wytyczne dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia pochodzą z 2016 r. [73, 74, 75] i zapewniają:

- Dostęp do obiecujących nowych metod leczenia dzięki zarządzanemu dostępowi, podczas gdy dalsze dowody są gromadzone w celu rozwiązania problemu niepewności klinicznej;
- Tymczasowe finansowanie wszystkich nowo zalecanych leków przeciwnowotworowych, zapewniające pacjentom szybszy dostęp do tych terapii, niż to miało miejsce wcześniej.

W poniższej tabeli zaprezentowano kryteria stosowane przez NICE, po których spełnieniu dopuszczalne jest zastosowanie wyższego progu efektywności kosztowej, do £50 000 /QALY (podczas gdy standardowo NICE zaleca finansowanie, gdy wartość graniczna wynosi do £30 000 /QALY). NICE przewiduje szczególne podejście do oceny leczenia stosowanego w schyłkowej fazie życia, gdy spełnia ona łącznie warunki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 20. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia [73,74,75]

Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia (ang. <i>end-of-life treatment</i>)	
1.	Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów z przewidywaną długością życia poniżej 24 miesięcy
2.	Istnieją wiarygodne dowody naukowe wskazujące, że nowa metoda leczenia oferuje wydłużenie życia przynajmniej o 3 miesiące w porównaniu z obecnie refundowanym w NHS postępowaniem
Wyższy próg dla QALY ma zastosowanie, kiedy wszystkie te warunki są spełnione łącznie	

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
3. <http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2/>(data dostępu: 10.01.2021r.)
4. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/102098,rak-przelyku> (data dostępu: 10.01.2021r.)
5. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3>. (data dostępu: 10.01.2021r.)
6. https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakprzelyku.php#menu5 (data dostępu: 10.01.2021r.)
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (03.03.2021r.)
8. Abraham P. et. al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Adv Ther* (2020) 37:3392–3403
9. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2015_1202.pdf (data dostępu: 26.02.2021r.)
10. Lordick F. et. al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016) (data dostępu: 26.02.2021r.)
11. Ajani J et. Al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(7):855–883) (data dostępu: 26.02.2021r.)
12. Alberta Health Service Esophageal Cancer Clinical Practice Guideline (<https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>) (data dostępu: 26.02.2021r.)
13. Kitagawa et. al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2, *Esophagus* (2019) 16:25–43) (data dostępu: 26.02.2021r.)
14. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) niwolumab (Opdivo®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 04.03. 2021r.)
15. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
16. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (data dostępu: 02.03.2021r.)
17. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr>
18. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (data dostępu 15.12.2020r)
19. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
20. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (data dostępu 15.12.2020r.)
21. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf (data dostępu: 02.03.2021.)
23. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au>
24. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
26. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
27. SMC (*Scottish Medicines Consortium*)
28. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
30. Jaffe D, DeCongelio M, Dubell A, et al. PCN167 Treatment patterns and healthcare resource utilization (HCRU) in advanced esophageal squamous cell carcinoma in North America, Europe, and Asia. Presented at ISPOR US 2019; 18-22 May; New Orleans, LA, USA. 2019.

31. Jimenez P, Pathak A, Phan AT. The role of taxanes in the management of gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(4):240-249.
32. Kato K, Cho BC, Takahashi 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. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-1517.
33. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15(6):955-959.
34. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313
35. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-przełyku-c15/> (data dostępu: 25.02.2021r.)
36. https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (data dostępu: 25.02.2021r.)
37. <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skala/119778,skala-ecog> (data dostępu: 25.02.2021r.)
38. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015 Mar;64(3):381-7.
39. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (data dostępu: 26.02.2021r.)
40. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=232> (03.03.2021r.)
41. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=2395> (03.03.2021r.)
42. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=8308> (03.03.2021r.)
43. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13334> (03.03.2021r.)
44. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=625> (03.03.2021r.)
45. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=15708> (03.03.2021r.)
46. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=9363> (03.03.2021r.)
47. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6762> (03.03.2021r.)
48. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13393> (03.03.2021r.)
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>.
50. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=420>
51. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13391>
52. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13391>
53. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13400>
54. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo-ii-80_en.pdf
56. Assessment report. Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 02.03.2021r.)
57. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/US-Food-and-Drug-Administration-Approves-Opdivo-nivolumab-for-the-Treatment-of-Patients-with-Advanced-Esophageal-Squamous-Cell-Carcinoma-ESCC-After-Prior-Fluoropyrimidine-and-Platinum-based-Chemotherapy/default.aspx> (data dostępu: 02.03.2021r.)
58. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/Japan-Ministry-of-Health-Labor-and-Welfare-Approves-Opdivo-nivolumab-for-the-Treatment-of-Patients-with-Unresectable-Advanced-or-Recurrent-Esophageal-Cancer/default.aspx> (data dostępu: 02.03.2021r.)

61. Płużański Adam. Kryteria Oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, volume 64, number 4, 331–335 <https://docplayer.pl/42974982-Kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-recist-1-1.html> (data dostępu: 03.03.2021r.)
62. Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017;13: 57–60. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/55027/44135 (data dostępu: 02.03.2021r.)
63. Chiou VL, Burotto M. (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* 33(31):3541–3543.
64. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):e463-e476.
65. Michalarea V, Fontana E, Garces AI, Williams A, Smyth EC, Picchia S, Rao S, Chau I, Cunningham D, Bali MA. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer.* 2019 Oct;43(5):487-494.
66. <https://immuno-onkologia.pl/wyzwania-i-ograniczenia-w-immunoterapii-nowotworow/> (data dostępu: 17.02.2021r.)
67. https://journals.viamedica.pl/palliative_medicine_in_practice/article/view/38611/33690 (data dostępu: 03.03.2021r.)
68. Carter HE, Schofield DJ, Shrestha R. The productivity costs of premature mortality due to cancer in Australia: Evidence from a microsimulation model. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0167521.
69. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *International Journal of Cancer.* 2015;136(4):E136-E145
70. Wei Z, Wen X, Sun A, et al. Economic and disease burden of cancers in Chongqing, China, 2013. *Int J Cancer Res Mol Mech.* 2017;3:2
71. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10222/documents/129> (data dostępu: 04.03.2021r.)
72. Zysk Rafał, Niewada Maciej. Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego — specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013, tom 9, nr 2.
73. Cancer Drug Fund/ NHS England. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/> (data dostępu: 04.03.2021r.)
74. Cancer Drug Fund/ NICE. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund> (data dostępu: 04.03.2021)
75. NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. 08 July 2016; <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf> (data dostępu 04.03.2021r.)

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [18].....	12
Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg. TNM /IUAC (8. Edycja UICC – 2018) [6].....	14
Tabela 3. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnowsky'ego [36, 37]	16
.....	20
.....	20
Tabela 6. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku	23
Tabela 7. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14].	27
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab).....	32
Tabela 9. Podsumowanie terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [49]	35
.....	36
Tabela 11. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatorów dla niwolumabu	37
Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem docetakselem [40].	39
Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem paklitakselem [44].	41
Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych w związku z leczeniem irynotekaniem [50].	43
Tabela 15. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA.....	44
Tabela 16. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	45
Tabela 17. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [61]	46
Tabela 18. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA.....	49
Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [49], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumabu: docetaksel, paklitaksel i irynotekan	55
Tabela 20. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia [73,74,75]	58

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku – dane pochodzące z 2018r [34].....	18
Wykres 2. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na płaskonabłonkowego raka przełyku – dane pochodzące z 2012r [38].....	18
Wykres 3. Zapadalność oraz śmiertelność na raka przełyku na świecie – dane pochodzące z 2018 r. [34].....	19