

# Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, grudzień 2021

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o. o.  
Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o. o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>8</b>
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory .....	8
1.3 Populacja .....	10
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	10
1.5 Perspektywa .....	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	12
<b>1.8 [Redacted]</b>	
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	13
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>14</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	14
2.2 Opis modelu .....	14
2.3 Parametry kliniczne z zakresu skuteczności leczenia .....	16
2.3.1 Przeżycie całkowite .....	16
2.3.2 Przeżycie wolne od progresji.....	24
2.3.3 Czas do przerwania leczenia .....	29
2.4 Bezpieczeństwo leczenia.....	32
2.5 Użyteczności .....	33
2.5.1 Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta .....	34
2.5.2 Użyteczności w zależności od stanu zdrowia .....	36
2.5.3 Dekrement użyteczności wynikający z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	36
2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	37
2.6.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia.....	39
2.6.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia .....	44
2.6.3 Koszt testów PD-L1 .....	46
2.6.4 Koszt podania leków.....	47
2.6.5 Koszt monitorowania leczenia .....	51
2.6.6 Koszt opieki paliatywnej.....	53
2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	54
2.7 Zestawienie parametrów .....	59
2.8 Zakres analizy wrażliwości .....	59
2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	59
2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	63

2.9	Walidacja modelu .....	64
2.9.1	Walidacja wewnętrzna .....	64
2.9.2	Walidacja zewnętrzna.....	65
2.9.3	Walidacja konwergencji .....	66
<b>3</b>	<b>Wyniki</b> .....	<b>68</b>
3.1	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU .....	68
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej .....	68
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	70
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	80
<b>4</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe</b> .....	<b>88</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności</b> .....		<b>89</b>
Metodyka przeglądu .....		89
Wyniki przeglądu .....		89
Omówienie włączonych badań .....		93
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych</b> .....		<b>95</b>
Metodyka przeglądu .....		95
Wyniki przeglądu .....		96
Omówienie włączonych badań .....		98
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów</b> .....		<b>100</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel</b> .....		<b>104</b>
<b>Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego</b> .....		<b>106</b>
Cel i zakres badania .....		106
Metodyka .....		106
Wyniki.....		106
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych.....		109
<b>Spis rysunków</b> .....		<b>110</b>
<b>Spis tabel</b> .....		<b>112</b>
<b>Bibliografia</b> .....		<b>114</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluoracyl
AEK	analiza efektywności klinicznej
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i> )
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
HER-2	receptor ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	krzywa Kaplana Meiera
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
PSM	<i>Partitioned survival model</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
■	■
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

Zgodnie z zapisami ChPL, w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidyny.

## Metoda

W analizie założono finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANE] Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia raka przetyku i gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego względem samej chemioterapii we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Wybór takich strategii wynika również z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest wnioskowany. Zaawansowany rak przetyku czy też gruczolakorak połączenia przetykowo-żołądkowego wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych.

Zgodnie z zapisami APD oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) jest chemioterapia. W jedynym zidentyfikowanym badaniu dla pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów (KEYNOTE-590), porównano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU względem chemioterapii opartej na cisplatynie + 5-FU. W modelu ekonomicznym jako główne porównanie uwzględniono zestawienie wyników dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU względem chemioterapii złożonej z cisplatyny + 5-FU. W zakresie możliwych komparatorów oprócz samej cisplatyny + 5-FU uwzględniono również ramię różnych schematów chemioterapii (ang. *blended chemotherapy*). Przy czym powyżej wymienione ramię sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. Ze względu na fakt, że autorzy modelu nie zidentyfikowali adekwatnych badań dla różnych schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, w zakresie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii uwzględniono dane raportowane dla ramienia cisplatyny + 5-FU w badaniu KEYNOTE-590. Ekspert kliniczny, wymienił, że w Polsce w I linii leczenia raka przetyku i raka połączenia przetykowo-żołądkowego stosowane są następujące schematy leczenia:

- cisplatyna + 5-FU;
- paklitaksel + karboplatyna;
- FOLFOX (oksalipatyna + 5-FU);
- XELOX (oksalipatyna + kapecytabina).

Podsumowując, zgodnie z projektem badania KEYNOTE-590 oraz konstrukcją analizowanego modelu ekonomicznego, w ramach analizy podstawowej uwzględniono porównanie pembrolizumabu +

cisplatyny + 5-FU względem chemioterapii opartej na cisplatynie + 5-FU. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono porównanie pembrolizumabu ze schematami wymienionymi przez eksperta klinicznego.

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont analizy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 60,8 lat), horyzont ten został ograniczony do 25 lat. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramion pembrolizumabu + chemioterapii oraz samej chemioterapii uzyskano z badania KEYNOTE-590. Badanie KEYNOTE-590, jest badaniem w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnioną technologią opcjonalną i zostało ocenione jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-590, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-590. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ.

Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## Wyniki

Terapia pembrolizumabem + chemioterapią okazała się

Kategoria	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna + 5-FU	Różnica
QALY			
LY			
Całkowite koszty [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
ICER [PLN/LYG]			

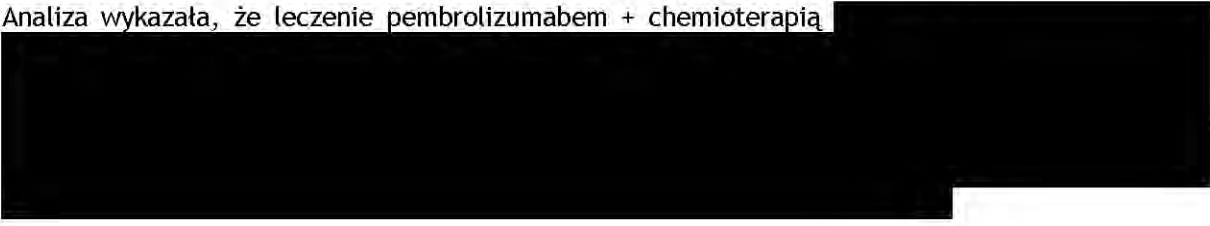
ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).



## Podsumowanie

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona pembrolizumab + chemioterapia jest obiecującą terapią stosowaną w I linii leczenia raka przetyku i gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego. Wyniki pochodzące z badania bezpośrednio porównującego pembrolizumab + chemioterapię z samą chemioterapią wykazały wyższość pembrolizumabu + chemioterapii (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji) względem samej chemioterapii (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). Aktualnie w Polsce, pacjenci z rakiem przetyku czy też gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego leczeni są samą chemioterapią. Refundacja pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, poszerzyłaby opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów i umożliwiłaby im dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii.

Analiza wykazała, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią



# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z zapisami ChPL [ChPL Keytruda], w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidyny.

## 1.2 Komparatory

Zgodnie z zapisami APD oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) jest chemioterapia. W jedynym zidentyfikowanym badaniu dla pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów (KEYNOTE-590), porównano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU względem chemioterapii opartej na cisplatynie + 5-FU. W modelu ekonomicznym jako główne porównanie uwzględniono zestawienie wyników dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU względem chemioterapii złożonej z cisplatyny + 5-FU. W zakresie możliwych komparatorów oprócz samej cisplatyny + 5-FU uwzględniono również ramię różnych schematów chemioterapii (ang. *blended chemotherapy*). Przy czym powyżej wymienione ramię sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. Ze względu na fakt, że autorzy modelu nie zidentyfikowali adekwatnych badań dla różnych schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, w zakresie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii uwzględniono dane raportowane dla ramienia cisplatyny + 5-FU w badaniu KEYNOTE-590. Ekspert kliniczny, wymienił, że w Polsce w I linii leczenia raka przetyku i raka połączenia przetykowo-żołądkowego stosowane są następujące schematy leczenia:

- cisplatyna + 5-FU;
- paklitaksel + karboplatyna;

- FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)<sup>1</sup>;
- XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono porównanie pembrolizumabu + chemioterapii z powyżej wymienionymi schematami (pembrolizumab + chemioterapia vs *blended chemotherapy*). Udział poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu mieszanych chemioterapii uwzględniono na podstawie danych podanych przez eksperta. Również w ramieniu pembrolizumabu, który zgodnie z ChPL i zapisem wnioskowanego PL może być stosowany w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidyny, uwzględniono możliwość zastosowania innych schematów niż cisplatyna + 5-FU, tj. możliwość zastosowania schematu FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) i schematu XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina). W modelu, w przypadku ramienia pembrolizumabu, uwzględniono każdy z następujących schematów: pembrolizumab+ cisplatyna + 5-FU, pembrolizumab + FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) i pembrolizumab + XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina). Pozostając w zgodności z badaniem Keynote-590, jako podstawowy schemat chemioterapii przyjęto cisplatynę +5-FU. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 3 oddzielne scenariusze w ramach których porównano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z każdym możliwym schematem chemioterapii, tj. cisplatyna + 5-FU, schemat FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) i schemat XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) względem komparatora zdefiniowanego jako mieszane schematy chemioterapii (ang. *blended chemotherapy*). Dodatkowo w ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości, wyniki z 3 powyżej wymienionych scenariuszy zważono udziałami danego schematu chemioterapii w ramieniu pembrolizumabu, tak, żeby uzyskać ważony ICUR dla pembrolizumabu + różne schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii.

W Tab. 1 podsumowano udziały poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu pembrolizumabu i w ramieniu komparatora zdefiniowanego jako mieszane schematy chemioterapii – dane przekazane przez eksperta.

**Tab. 1. Udział poszczególnych schematów chemioterapii – dane przekazane przez eksperta – dane wykorzystane w analizie wrażliwości.**

Schemat chemioterapii	Ramię pembrolizumabu*	Ramię mieszanej chemioterapii
Cisplatyna + 5-FU	■	■
Paklitaksel + karboplatyna	■	■
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	■	■
XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina)	■	■

\* Udziały oszacowane w oparciu o dane podane przez eksperta, z pominięciem schematu paklitaksel + karboplatyna, którego nie można zastosować w przypadku ramienia pembrolizumabu.

<sup>1</sup>W skład schematu FOLFOX wchodzi także kwas folinowy, ale jako że nie ma on działania przeciwnowotworowego, a jedynie pełni funkcję pomocniczą, został pominięty w wykazie substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych. Adnotacja stosuje się do wszystkich miejsc, w których wymieniono schemat FOLFOX.



## 1.3 Populacja

Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ . W ramach niniejszej analizy uwzględniono I linię leczenia. W modelu, w zakresie analizowanej populacji dostępne są dwie opcje: wszyscy pacjenci z badania KEYNOTE-590 oraz pacjenci z wynikiem CPS  $\geq 10$  (opcja: PD-L1+ w analizowanym modelu). Ze względu na fakt, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci z CPS  $\geq 10$ , w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki tylko dla tak zdefiniowanej populacji.

Głównym źródłem danych z zakresu wejściowych danych demograficznych było badanie KEYNOTE-590, tj. badanie w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią względem samej chemioterapii. W badaniu KEYNOTE-590 uwzględniono wnioskowaną populację pacjentów. W zakresie wejściowych danych demograficznych w modelu uwzględniono następujące parametry: wiek, odsetek mężczyzn, masę ciała i powierzchnię ciała. Dwie ostatnie cechy wykorzystywane są w celu oszacowania kosztów terapii dawkowanych w zależności od wagi lub powierzchni ciała. W modelu oddzielnie zaimplementowano dane demograficzne dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu oraz oddzielnie dla pacjentów z Europy. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane raportowane dla pacjentów rekrutowanych w krajach europejskich (dane przekazane przez wnioskodawcę, w głównej publikacji do badania KEYNOTE-590 dostępne są dane demograficzne dla wszystkich pacjentów). Charakterystykę pacjentów podsumowano w Tab. 2.

**Tab. 2. Wyjściowe dane demograficzne dla pacjentów z krajów europejskich, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Cecha	Średnia wartość	Odchylenie standardowe
Wiek [lata]	60,8	9,5
Odsetek mężczyzn [%]	71,9%	-
Masa ciała [kg]	68,39	14,20
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,79	0,21

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia raka przełyku i gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego względem samej chemioterapii), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) [AEK Keytruda 2021]. Wybór takich strategii wynika również z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest

wnioskowany. Zaawansowany rak przełyku czy też gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych [Dorcaratto 2011].

## 1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie i są pomijalne), dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 60,8 lat), horyzont ten został ograniczony do 25 lat (<2% pacjentów z ramienia pembrolizumabu + chemioterapii i <1% pacjentów z ramienia chemioterapii przeżywa >25 lat obserwacji), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości, za autorami modelu, testowano krótszy horyzont czasowy, tj. horyzont 10 lat oraz dłuższy horyzont czasowy, tj. 40 lat.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go cyklu analizy.



## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Keytruda<sup>®</sup>, 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, produkt leczniczy Keytruda<sup>®</sup> jest obecnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) [Program lekowy B.6] i czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) [Program lekowy B.59].

Analiza kliniczna wykazała wyższość pembrolizumabu (Keytruda<sup>®</sup>) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) o populację dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  – pierwsza linia leczenia.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Keytruda<sup>®</sup> przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Ceny preparatu Keytruda<sup>®</sup>.**

Kategoria	Keytruda <sup>®</sup> , 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml
Cena zbytu netto [PLN]	██████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	██████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	██████████
Cena detaliczna [PLN]	██████████
Wysokość limitu finansowania [PLN]	██████████
Odpłatność	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	██████████
Koszt NFZ [PLN]	██████████

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. – nie dotyczy.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 166 758 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

[REDACTED]

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramion pembrolizumabu + chemioterapii oraz samej chemioterapii uzyskano z badania KEYNOTE-590. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-590, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-590. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDACTED]

[REDACTED] Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 2.2 Opis modelu

Zastosowany model oparty jest na strategii modelowania PSM i zgodnie z przyjętymi zasadami modelowania w onkologii, jest modelem przeżycia podzielonym na trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (PF), progresja choroby (PD) i zgon – patrz Rys. 1. Stany te wzajemnie się wykluczają i mają znaczenie kliniczne, ponieważ są identyfikowane w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), które są związane ze zmianami w jakości życia powiązanej ze zdrowiem (HRQoL) i z wykorzystaniem zasobów.

W analizowanym modelu, krzywa OS jest używana do określenia odsetka pacjentów żyjących w danym cyklu modelu. Obszar pod krzywą OS jest podzielony na stany zdrowia PF (przeżycie wolne od progresji) i PD (progresja choroby). Odsetek pacjentów w stanie zdrowia PF jest zdefiniowany za pomocą krzywej PFS specyficznej dla analizowanej terapii. Odsetek pacjentów w stanie PD jest definiowany jako różnica między krzywymi OS i PFS, ponieważ te stany zdrowia wzajemnie się wykluczają, tj. pacjenci mogą znajdować się tylko w jednym stanie w każdym punkcie czasowym.

Kluczowym badaniem klinicznym, na podstawie którego zebrano dane dotyczące PFS i OS dla obu ramion interwencji (pembrolizumabu + chemioterapia i sama chemioterapia), było badanie KEYNOTE-590, tj. badanie III fazy. We wspomnianym badaniu PFS zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do progresji lub zgonu (złożony punkt końcowy),



natomiast OS zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do zgonu spowodowanego dowolną przyczyną. Dane z zakresu PFS i OS zebrane w badaniu KEYNOTE-590, modelowane są dwustopniowo, tj. w pierwszym etapie modelowane są przy użyciu metody nieparametrycznej, w której do zdefiniowanego przez użytkownika punktu odcięcia wykorzystywane są krzywe Kaplana-Meiera, a następnie po osiągnięciu zdefiniowanego przez użytkownika momentu odcięcia wykorzystywane są krzywe parametryczne dopasowane do danych z poziomu indywidualnego pacjenta, które następnie są ekstrapolowane w całym horyzoncie analizy. W modelu oprócz PFS i OS, uwzględniono również krzywe ToT (ang. *time on treatment*), którą określają czas leczenia analizowanymi substancjami. Krzywa ToT modelowana jest z wykorzystaniem modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy.

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.



Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie PF. Pod koniec każdego cyklu pacjenci mogą przejść do stanu PD lub zgonu lub pozostać w stanie zdrowia PF, jak przedstawiono na Rys. 1. W modelu opartym na strategii modelowania PSM przyjmuje się, że zdarzenia są postępujące, wzajemnie się wykluczające i nieodwracalne. Oznacza to, że gdy pacjenci postępują i przechodzą ze stanu PF do stanu zdrowia PD, mogą oni pozostać w stanie zdrowia PD lub są narażeni na zgon i nie mogą wrócić do stanu PF. Zgon jest stanem, z którego pacjenci nie mogą przejść do żadnego innego stanu (stan pochłaniający). Przyjmuje się, że przejście ze stanu zdrowia PF do stanu PD prowadzi do pogorszenia jakości życia, które można przypisać postępowi choroby.

Historia choroby w analizowanej grupie pacjentów jest oceniana w dożywotnim horyzoncie analizy, który wynosi 25 lat (na podstawie zidentyfikowanych danych klinicznych przyjęto, że w tym okresie większość pacjentów umrze). W modelu uwzględniono tygodniowe cykle (tj. 7 dni), które wynikają ze sposobu dawkowania substancji analizowanych w modelu.

Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędów systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami [Briggs 2006]. W związku z powyższym w ramach analizowanego modelu ekonomicznego



uwzględniono korektę połowy cyklu. Korektę połowy cyklu uwzględniono w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant braku uwzględnienia korekty połowy cyklu.

## 2.3 Parametry kliniczne z zakresu skuteczności leczenia

Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont badania KEYNOTE-590, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano 6 rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny Gompertza, i uogólniony gamma). W modelu uwzględniono dwa podejścia w zakresie ekstrapolacji danych:

- podejście jednostopniowe, w przypadku którego w całym horyzoncie analizy wykorzystywane są krzywe parametryczne;
- podejście dwustopniowe, w przypadku którego do zdefiniowanego punktu odcięcia wykorzystywana jest krzywa Kaplana-Meiera, a od zdefiniowanego punktu odcięcia, wykorzystywane są krzywe parametryczne.

Ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta oraz różne mechanizmy działania pembrolizumabu + chemioterapii i samej chemioterapii, parametryczne modele przeżycia dopasowywano oddzielnie do każdej grupy leczenia. Powyższe podejście wymaga mniej założeń, niż wspólne dopasowanie do obu ramion leczenia.

W celu określenia najlepszego dopasowania modelu zastosowano algorytm opisany w dokumencie *NICE Decision Support Unit (NICE DSU)* [Latimer 2013]. Powyższy algorytm obejmuje testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualnego dopasowania danych (porównanie dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera uzyskanych z okresu obserwacji badania KEYNOTE-590) oraz uwzględnienie opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii.

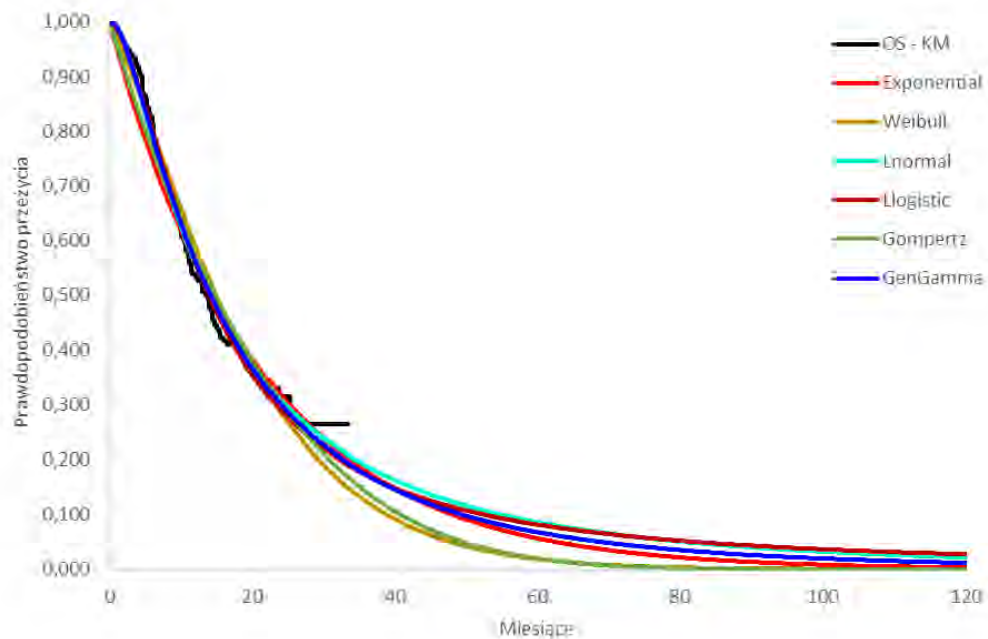
### 2.3.1 Przeżycie całkowite

W przypadku OS wykorzystano dwa podejścia w zakresie ekstrapolacji danych, tj. podejście jednostopniowe i podejście dwustopniowe (patrz szczegółowy opis powyżej).

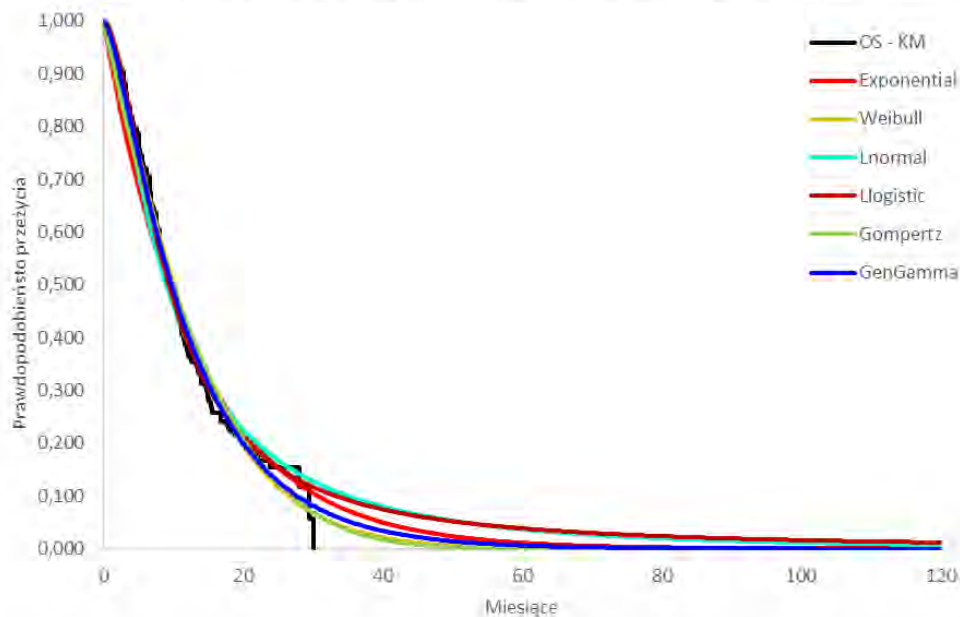
Zarówno w przypadku populacji ogólnej jak i w przypadku subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 10$ , modele parametryczne uzyskane w wyniku podejścia jednostopniowego, charakteryzowały się gorszym dopasowaniem wizualnym niż modele uzyskane w wyniku podejścia dwustopniowego. Modele uzyskane w wyniku podejścia jednostopniowego przyczyniały się do niedoszacowania OS w ciągu pierwszych 8 miesięcy dla obu ramion leczenia (porównanie względem danych uzyskanych z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590) – patrz Tab. 4 i Tab. 5. Ponadto, dane literaturowe wskazują, że 5-letnie przeżycie całkowite dla raka przełyku w IV stopniu zaawansowania (przed rozpoczęciem immunoterapii) wynosi około 5% [ACS 2020, cancer.net]. Najlepiej dopasowany rozkład log-logistyczny zaniżał 5-letnie przeżycia w grupie pacjentów z ramienia chemioterapii, a także prawdopodobnie zaniżał 5-letni wskaźnik przeżycia w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii, który według opinii

ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii powinien wynosić powyżej 10%. Modele parametryczne uzyskane w wyniku jednostopniowej metody dopasowania podsumowano na Rys. 2 i Rys. 3. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej wykorzystano dwustopniową metodę ekstrapolacji danych. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono metodę jednostopniową, z najlepiej dopasowanym modelem log-logistycznym.

Rys. 2. Jednostopniowe dopasowanie, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .

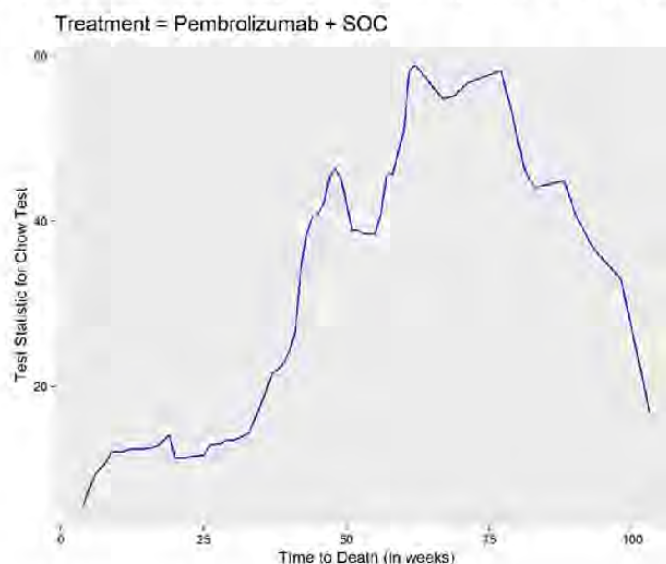


Rys. 3. Jednostopniowe dopasowanie, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .

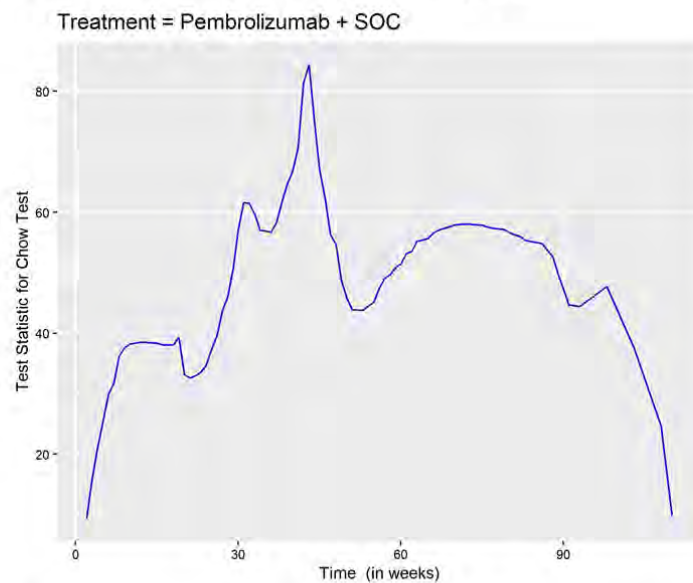


Punkt odcięcia danych w przypadku podejścia dwustopniowego wybrano w oparciu o zmiany strukturalne sugerowane przez test Chow, tj. wyższe statystyki testu Chow wskazują na większe prawdopodobieństwo zmian strukturalnych. W przypadku populacji pacjentów z CPS  $\geq 10$ , test Chow wskazywał na najwyższe statystyki około 60 tygodnia. W przypadku populacji ogólnej test Chow wskazywał najwyższe statystyki około 32. i 40. tygodnia. W celu zachowania spójności, autorzy modelu zarówno w przypadku subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 10$  jak i populacji ogólnej wybrali te same punkty odcięcia, tj. 32. i 40. tydzień – patrz Rys. 4 i Rys. 5.

Rys. 4. Wynik testu Chow dla subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 10$ , OS.

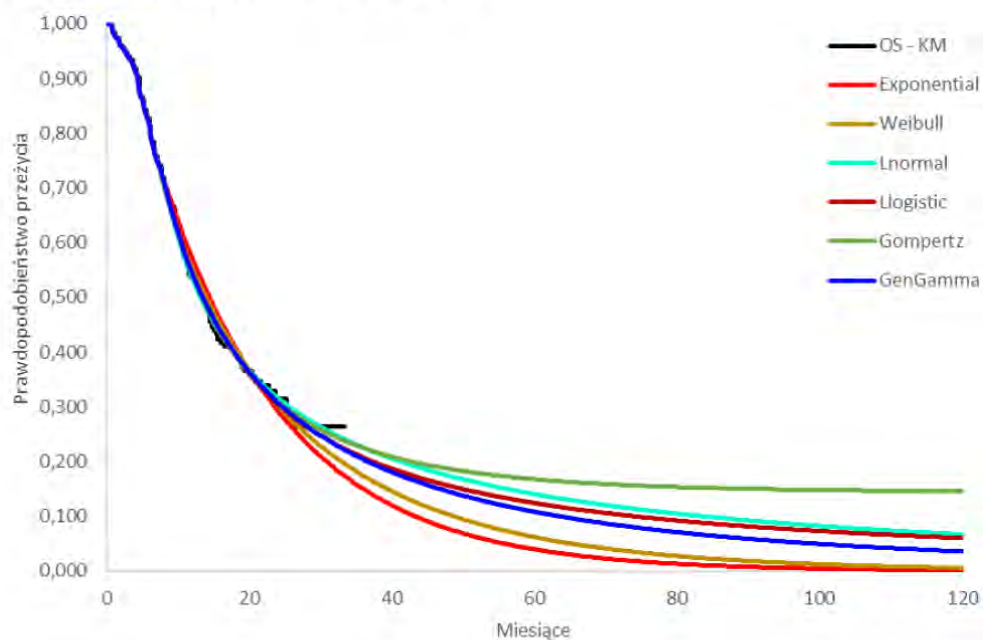


**Rys. 5. Wynik testu Chow dla populacji ogólnej, OS.**



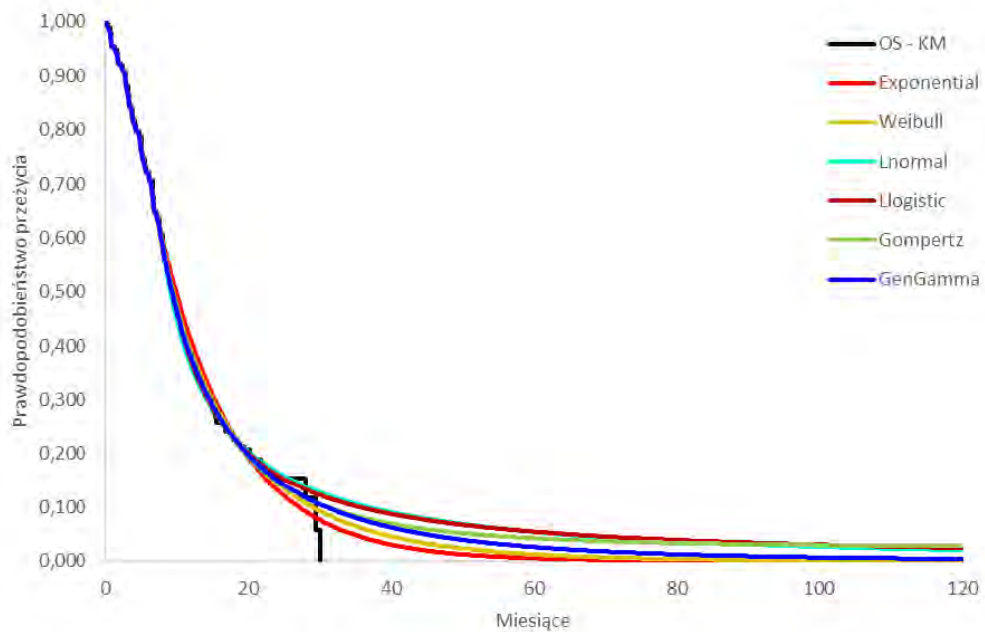
W ramach analizy podstawowej, za autorami modelu uwzględniono dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu – patrz Rys. 8 i Rys. 9. W ramach analizy wrażliwości testowano opcję z punktem odcięcia w 32. tygodniu – patrz Rys. 6 i Rys. 7.

**Rys. 6. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

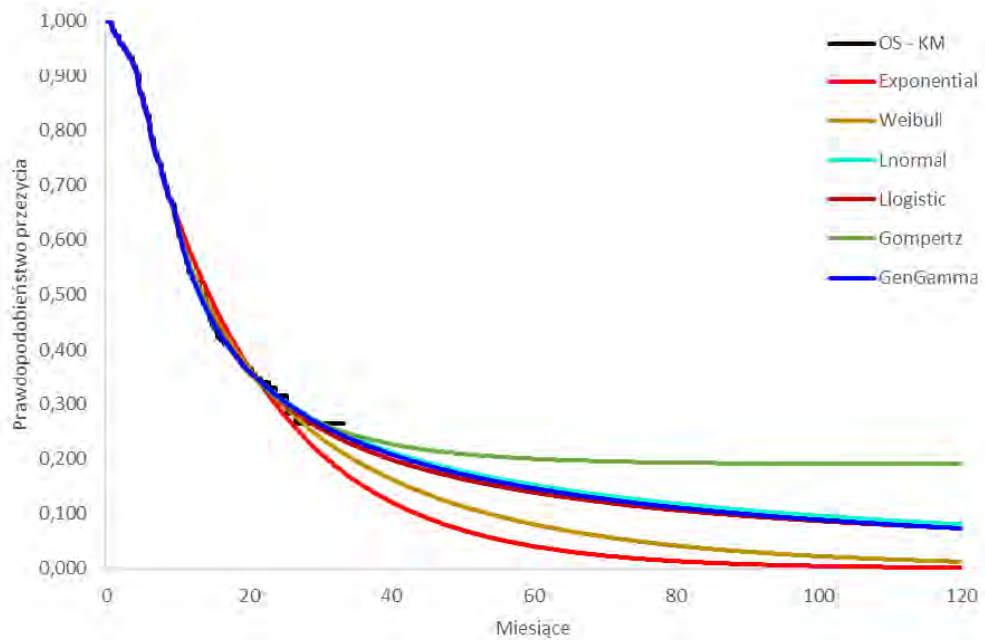




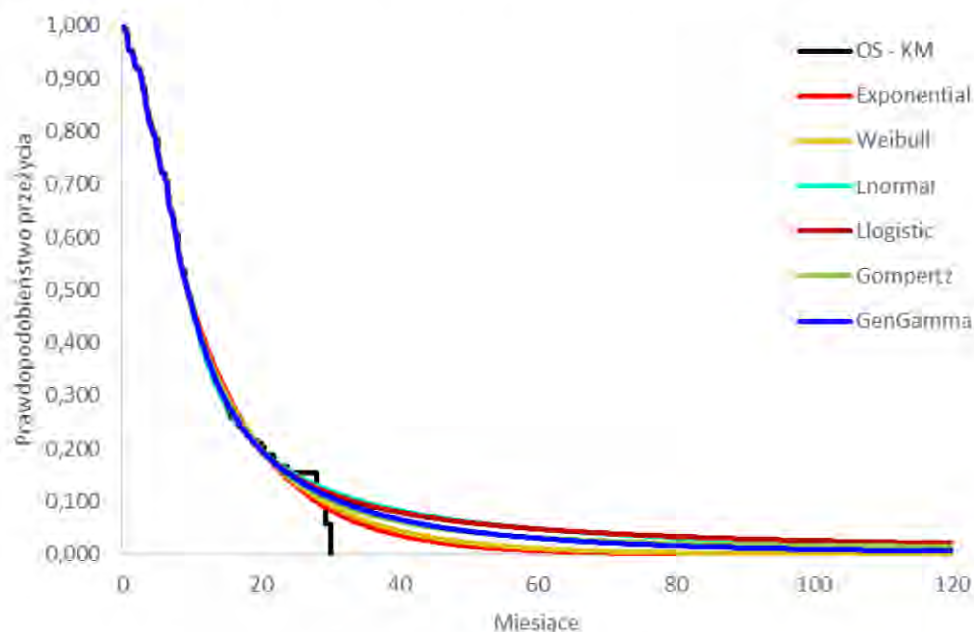
Rys. 7. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 8. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 9. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



W Tab. 4 i Tab. 5 podsumowano prawdopodobieństwa przeżycia całkowite uzyskane dla każdej z zastosowanych metod ekstrapolacji oraz prawdopodobieństwa uzyskane z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590.

Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .

Punkt odcięcia	KM	Wykładniczy	Weibulla	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Jednostopniowe podejście							
3. miesiąc	94,1%	86,7%	91,3%	92,8%	92,8%	88,0%	92,8%
6. miesiąc	81,2%	75,1%	80,5%	79,1%	80,4%	77,0%	79,7%
1. rok	53,8%	56,5%	59,4%	56,2%	56,5%	58,0%	56,8%
2. rok	31,4%	31,9%	28,7%	30,9%	29,1%	30,5%	30,2%
5. rok	-	5,7%	1,9%	8,7%	8,2%	2,0%	6,9%
10. rok	-	0,3%	0,0%	2,2%	2,8%	0,0%	1,2%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 32. tygodniu							
3. miesiąc	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%
6. miesiąc	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%
1. rok	53,8%	57,4%	55,7%	53,7%	54,7%	54,4%	54,6%
2. rok	31,4%	29,5%	30,4%	31,8%	30,6%	31,1%	31,0%
5. rok	-	4,0%	6,2%	14,1%	12,4%	16,8%	10,9%
10. rok	-	0,1%	0,6%	6,7%	6,0%	14,6%	3,6%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu							
3. miesiąc	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%	94,1%
6. miesiąc	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%	81,2%
1. rok	53,8%	57,3%	54,7%	53,5%	54,3%	54,5%	53,7%



Punkt odcięcia	KM	Wykładniczy	Weibulla	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
2. rok	31,4%	29,6%	30,8%	31,6%	31,0%	31,1%	31,5%
5. rok	-	4,1%	8,1%	15,2%	13,9%	20,0%	14,6%
10. rok	-	0,1%	1,2%	8,0%	7,3%	19,0%	7,3%

KM – krzywa Kaplana-Meiera.

**Tab. 5. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w ramieniu cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Punkt odcięcia	KM	Wykładniczy	Weibulla	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Jednostopniowe podejście							
3. miesiąc	88,3%	79,9%	85,9%	85,3%	87,9%	82,6%	86,5%
6. miesiąc	72,1%	63,9%	69,8%	65,3%	68,6%	67,3%	68,9%
1. rok	37,6%	40,8%	42,6%	39,6%	39,6%	42,8%	41,3%
2. rok	15,4%	16,6%	13,2%	17,9%	16,5%	14,0%	14,1%
5. rok	-	1,1%	0,2%	3,7%	3,9%	0,0%	0,6%
10. rok	-	0,0%	0,0%	0,7%	1,2%	0,0%	0,0%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 32. tygodniu							
3. miesiąc	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%
6. miesiąc	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%
1. rok	37,6%	41,3%	39,2%	36,5%	37,6%	38,8%	38,1%
2. rok	15,4%	13,5%	14,7%	16,7%	16,2%	14,9%	15,3%
5. rok	-	0,5%	1,2%	5,4%	5,4%	4,2%	2,6%
10. rok	-	0,0%	0,0%	2,0%	2,4%	2,7%	0,3%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu							
3. miesiąc	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%	88,3%
6. miesiąc	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%	72,1%
1. rok	37,6%	40,0%	39,0%	37,6%	38,5%	38,9%	38,3%
2. rok	15,4%	14,3%	14,8%	15,9%	15,5%	14,9%	15,3%
5. rok	-	0,6%	1,1%	4,8%	4,8%	3,1%	3,0%
10. rok	-	0,0%	0,0%	1,7%	2,0%	1,4%	0,5%

KM – krzywa Kaplana-Meiera.

W ramach analizy podstawowej, na podstawie statyk AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania modelu, jako najlepiej dopasowany model parametryczny, zarówno dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i ramienia samej chemioterapii wybrano model log-normalny. W ramach analizy wrażliwości testowano również model Gompertza (3. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu), log-logistyczny (2. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu) i Weibulla (4. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu). W celu zachowania spójności, takie same modele testowano w przypadku ramienia chemioterapii. Dane z zakresu uzyskanych statystyk AIC i BIC podsumowano w Tab. 6 i Tab. 7.

**Tab. 6. Statystyki AIC i BIC w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU – OS, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Statystyka	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Uogólniony gamma
Jednostopniowe podejście						
AIC	1369	1362	1369	1354	1356	1357
BIC	1372	1369	1376	1360	1362	1367
SUMA	2740	2731	2745	2714	2718	2724
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 32. tygodniu						
AIC	816	817	814	814	815	816
BIC	819	822	820	820	821	825
SUMA	1635	1639	1635	1634	1637	1642
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu						
AIC	667	666	664	664	663	665
BIC	670	671	670	670	669	674
SUMA	1337	1337	1335	1334	1332	1339

AIC – kryterium Akaïke; BIC – kryterium Bayesa.

**Tab. 7. Statystyki AIC i BIC w ramieniu cisplatyny + 5-FU – OS, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Statystyka	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Uogólniony gamma
Jednostopniowe podejście						
AIC	1672	1663	1670	1662	1673	1663
BIC	1675	1670	1677	1668	1680	1673
SUMA	3347	3333	3347	3330	3353	3337
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 32. tygodniu						
AIC	902	901	901	901	903	902
BIC	905	907	907	907	908	910
SUMA	1806	1808	1808	1809	1811	1812
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu						
AIC	671	672	672	672	672	673
BIC	674	678	677	677	677	681
SUMA	1345	1350	1349	1349	1349	1354

AIC – kryterium Akaïke; BIC – kryterium Bayesa.

W przypadku OS, w każdym cyklu modelu, prawdopodobieństwo zgonu było ograniczone do co najmniej tak wysokiego, jak śmiertelność w populacji ogólnej (śmiertelność dopasowana do wejściowego wieku i rozkładu płci). Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej oszacowano w oparciu o tablice trwania życia w 2020 roku dla polskiej populacji [GUS 2020].

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono efekt słabnięcia korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii. Za autorami modelu, przyjęto, że po 5 latach leczenia, korzyść terapeutyczna w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii zanika liniowo, tak by po 7 latach leczenia, zrównać się całkowicie z krzywą OS dla ramienia chemioterapii (HR=1).

W Tab. 8 podsumowano ustawienia analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości uwzględnione w zakresie OS.



**Tab. 8. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie OS.**

Wariant analizy	Ustawienia
Analiza podstawowa	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-normalny
Analiza wrażliwości	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Gomperta
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-logistyczny
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Weibulla
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, model log-logistyczny
	Jednostopniowe dopasowanie, model log-logistyczny
	Uwzględnienie efektu słabnięcia korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii

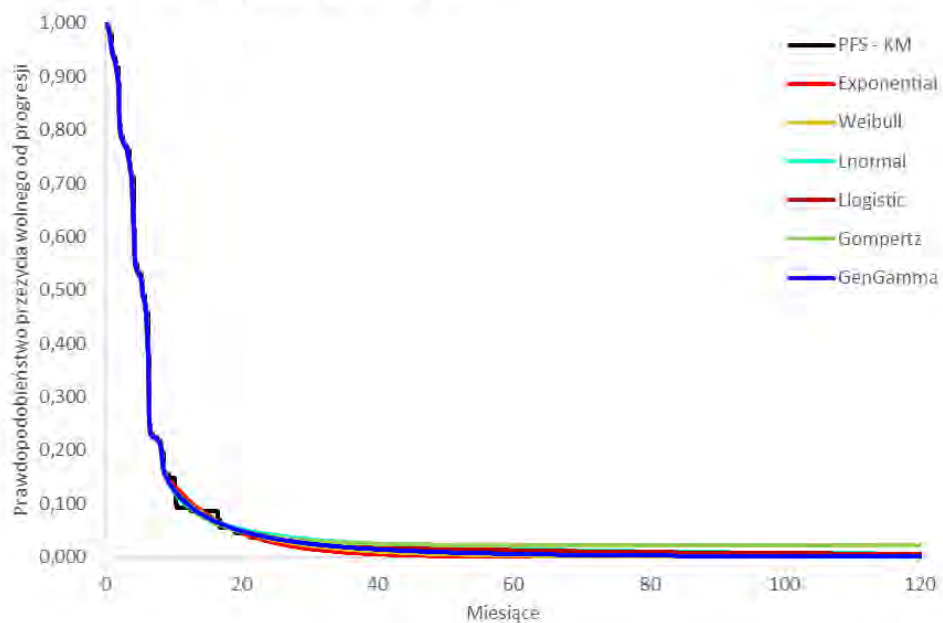
### 2.3.2 Przeżycie wolne od progresji

W przypadku przeżycia wolnego od progresji zastosowano tylko ekstrapolację metodą dwustopniową. W oparciu o protokół badania KEYNOTE-590, pierwszą zaplanowaną ocenę obrazowania guza przeprowadzono w 9. tygodniu ( $\pm 1$  tydzień). Ocena wizualna danych Kaplana-Meiera dotyczących PFS wykazała gwałtowny spadek prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji między randomizacją a 10. tygodniem w obu ramionach badania. W związku z powyższym, metoda jednostopniowego dopasowania nie jest odpowiednią metodą w przypadku danych z zakresu PFS.

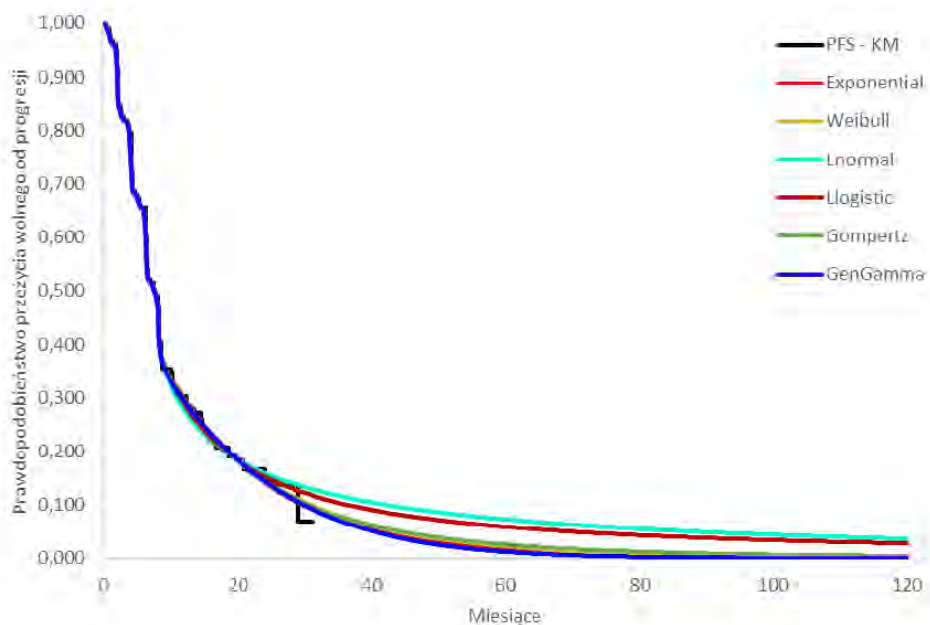
Jako punkty odcięcia danych wybrano 10. i 37. tydzień. Daty odcięcia przyjęto na podstawie harmonogramu oceny PFS w badaniu KEYNOTE-590 oraz wizualnej oceny obserwowanych danych Kaplana-Meiera.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu (tj. pierwsza zaplanowana ocena obrazowania guza w badaniu KEYNOTE-590) – patrz Rys. 10 i Rys. 11. W ramach analizy wrażliwości testowano dwa scenariusze dla punktu odcięcia w 37. tygodniu (tj. dopasowanie log-logistyczne i dopasowanie wykładnicze – model wykładniczy dawał najlepsze dopasowanie pod względem statystyk AIC i BIC, zarówno w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii jak i samej chemioterapii – patrz Tab. 11 i Tab. 12) – patrz Rys. 12 i Rys. 13.

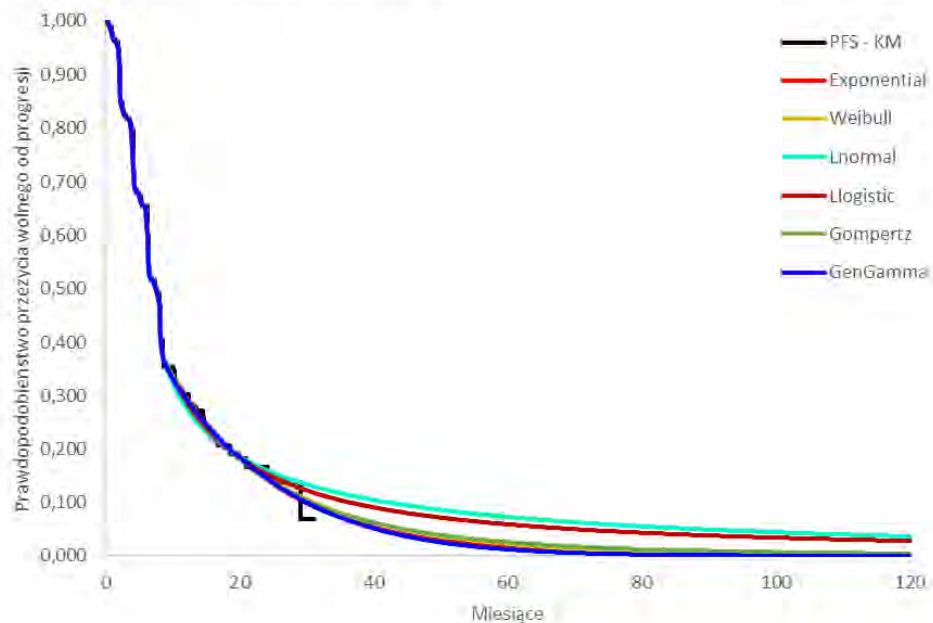
Rys. 10. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



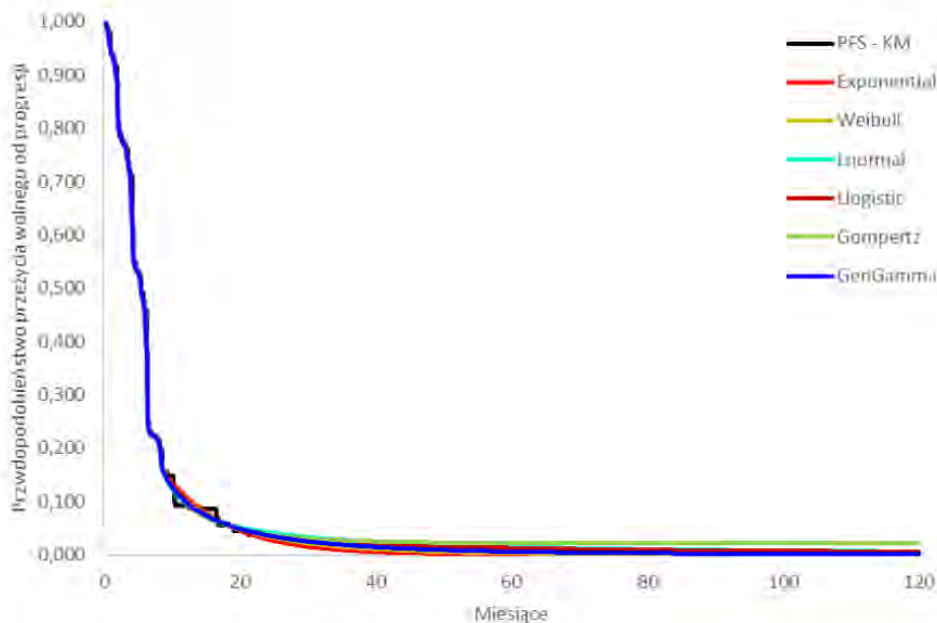
Rys. 11. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 12. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 13. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



W Tab. 9 i Tab. 10 podsumowano prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji uzyskane dla każdej z zastosowanych metod ekstrapolacji oraz prawdopodobieństwa uzyskane z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590.



**Tab. 9. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Punkt odcięcia	KM	Wykładniczy	Weibulla	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 10. tygodniu							
3. miesiąc	81,9%	79,6%	79,6%	81,7%	81,7%	78,6%	81,4%
6. miesiąc	65,6%	60,3%	60,4%	57,7%	59,3%	57,4%	59,3%
1. rok	30,3%	34,7%	34,7%	32,4%	30,9%	33,0%	32,8%
2. rok	16,6%	11,5%	11,5%	14,8%	12,9%	13,9%	12,7%
5. rok	-	0,4%	0,4%	3,7%	3,5%	3,6%	1,7%
10. rok	-	0,0%	0,0%	1,0%	1,3%	1,9%	0,2%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 37. tygodniu							
3. miesiąc	81,9%	81,9%	81,9%	81,9%	81,9%	81,9%	81,9%
6. miesiąc	65,6%	65,6%	65,6%	65,6%	65,6%	65,6%	65,6%
1. rok	30,3%	30,1%	29,4%	28,0%	29,2%	29,8%	29,6%
2. rok	16,6%	14,3%	14,7%	16,1%	15,4%	14,5%	14,6%
5. rok	-	1,5%	2,3%	7,3%	5,9%	2,6%	1,2%
10. rok	-	0,0%	0,1%	3,6%	2,8%	0,4%	0,0%

KM – krzywa Kaplana-Meiera.

**Tab. 10. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji pacjentów w ramieniu cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Punkt odcięcia	KM	Wykładniczy	Weibulla	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 10. tygodniu							
3. miesiąc	76,8%	69,3%	72,2%	76,0%	76,4%	68,6%	75,7%
6. miesiąc	45,9%	39,6%	42,4%	39,0%	38,6%	38,3%	40,0%
1. rok	9,2%	12,9%	11,6%	11,5%	9,1%	13,1%	10,7%
2. rok	-	1,4%	0,6%	2,1%	1,9%	2,2%	1,4%
5. rok	-	0,0%	0,0%	0,1%	0,3%	0,1%	0,0%
10. rok	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 37. tygodniu							
3. miesiąc	76,8%	76,8%	76,8%	76,8%	76,8%	76,8%	76,8%
6. miesiąc	45,9%	45,9%	45,9%	45,9%	45,9%	45,9%	45,9%
1. rok	9,2%	11,0%	10,3%	9,6%	9,8%	9,9%	10,0%
2. rok	-	3,0%	3,5%	4,3%	3,8%	3,8%	3,7%
5. rok	-	0,1%	0,3%	1,5%	1,3%	2,2%	0,6%
10. rok	-	0,0%	0,0%	0,6%	0,6%	2,1%	0,1%

KM – krzywa Kaplana-Meiera.

W ramach analizy podstawowej, na podstawie statyk AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania modelu, jako najlepiej dopasowany model parametryczny, zarówno dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i ramienia samej chemioterapii wybrano model log-logistyczny. Model log-logistyczny, dawał najlepsze dopasowanie pod względem statystyk AIC i BIC. W ramach analizy wrażliwości testowano również model log-normalny (2. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu), uogólniony gamma (3. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu) i Gompertza (4. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu). W celu zachowania spójności, takie same modele



testowano w przypadku ramienia chemioterapii. Dane z zakresu uzyskanych statystyk AIC i BIC podsumowano w Tab. 11 i Tab. 12.

**Tab. 11. Statystyki AIC i BIC w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU – PFS, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Statystyka	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Uogólniony gamma
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 10. tygodniu						
AIC	2264	2265	2262	2228	2242	2242
BIC	2268	2272	2269	2235	2250	2253
SUMA	4532	4537	4531	4463	4492	4495
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 37. tygodniu						
AIC	655	656	656	659	665	658
BIC	657	661	662	664	670	666
SUMA	1312	1317	1318	1323	1335	1323

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa.

**Tab. 12. Statystyki AIC i BIC w ramieniu cisplatyny + 5-FU – PFS, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .**

Statystyka	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Uogólniony gamma
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 10. tygodniu						
AIC	2158	2149	2160	2128	2172	2142
BIC	2162	2157	2167	2135	2179	2153
SUMA	4319	4306	4327	4263	4351	4295
Dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 37. tygodniu						
AIC	428	430	429	431	439	432
BIC	430	434	434	435	443	438
SUMA	859	864	863	865	882	870

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa.

W Tab. 13 podsumowano ustawienia analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości uwzględnione w zakresie PFS.

**Tab. 13. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie PFS.**

Wariant analizy	Ustawienia
Analiza podstawowa	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-logistyczny
Analiza wrażliwości	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-normalny
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model uogólniony gamma
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model Gompertza
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model log-logistyczny

Wariant analizy	Ustawienia
	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model wykładniczy

### 2.3.3 Czas do przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Podobny zapis uwzględniono również w przypadku pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-590. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej w zakresie czasu leczenia, wykorzystano krzywą ToT z badania KEYNOTE-590. Do krzywej Kaplan-Meiera dotyczącej ToT dla pembrolizumabu i 5-FU w badaniu KEYNOTE-590 dopasowano modele parametryczne, które są wykorzystywane w całym horyzoncie analizy. Do ekstrapolacji danych użyto krzywej dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC), zgodnie z kryteriami AIC i BIC, tj. model uogólniony gamma, najlepiej dopasowany model w przypadku ramienia pembrolizumabu – patrz Tab. 14. W ramach analizy wrażliwości testowano model Weibulla (drugi najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu), model wykładniczy (trzeci najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu i pierwszy najlepiej dopasowany model w ramieniu 5-FU) i model Gompertza (czwarty najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu). W celu zachowania spójności, takie same modele testowano w przypadku wszystkich analizowanych substancji (poza cisplatyną, w przypadku której jak zaznaczono powyżej wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590).

Tab. 14. Statystyki AIC i BIC dla krzywej ToT, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .

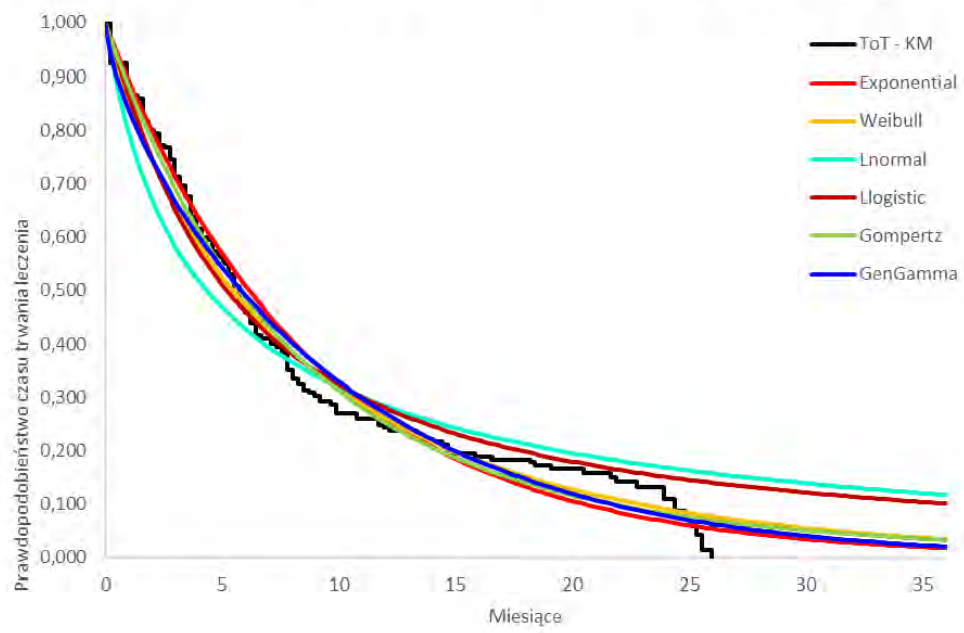
Statystyka	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Uogólniony gamma
Pembrolizumab						
AIC	1566	1561	1567	1585	1612	1559
BIC	1570	1567	1573	1591	1618	1569
SUMA	3136	3128	3140	3176	3229	3128
5-FU w ramieniu interwencji						
AIC	1534	1536	1534	1542	1560	1537
BIC	1537	1542	1541	1548	1566	1546
SUMA	3071	3078	3075	3090	3126	3083
5-FU w ramieniu komparatora						
AIC	1557	1556	1559	1585	1608	1558
BIC	1561	1563	1565	1591	1615	1568
SUMA	3118	3119	3124	3176	3223	3126

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa.

Na Rys. 14, Rys. 15, Rys. 16 i Rys. 17 przedstawiono krzywe ToT dla poszczególnych substancji uwzględnionych w modelu.

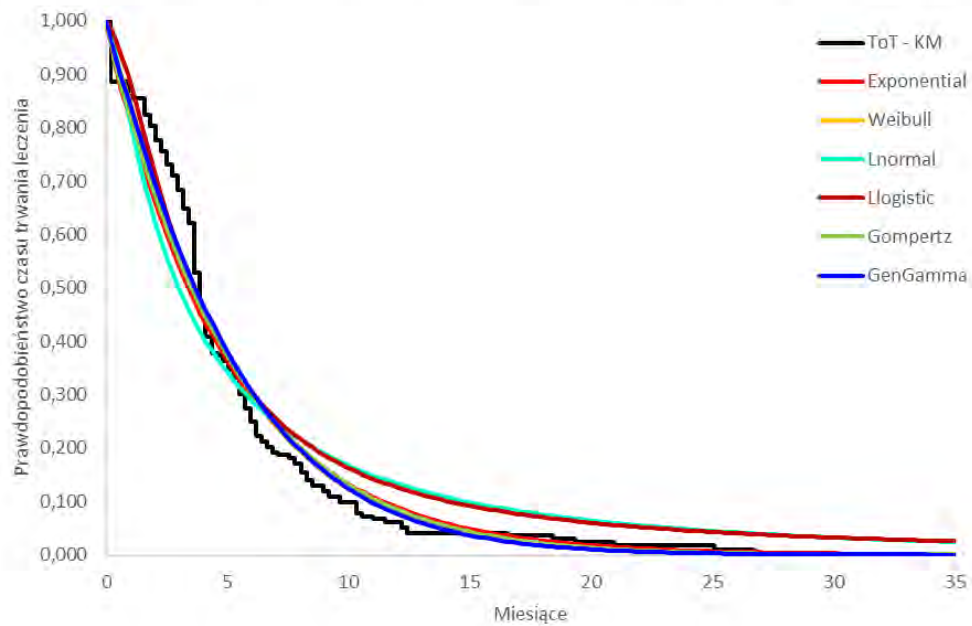


Rys. 14. Czas trwania leczenia pembrolizumabem, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .

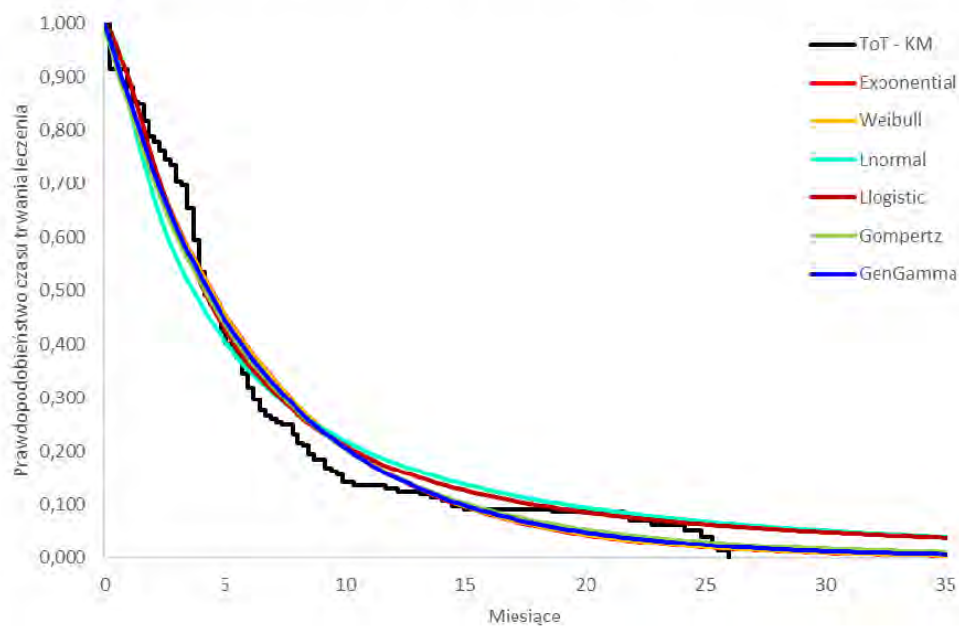




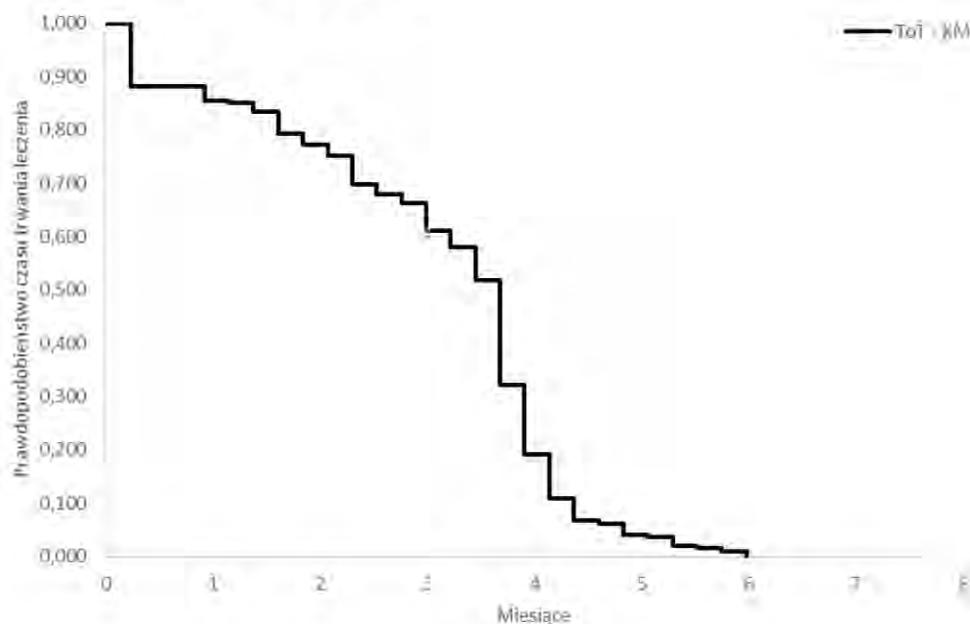
Rys. 15. Czas trwania leczenia 5-FU w ramieniu interwencji, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 16. Czas trwania leczenia 5-FU w ramieniu komparatora, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



Rys. 17. Czas trwania leczenia cisplatyną w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora, pacjenci z CPS  $\geq 10$ .



## 2.4 Bezpieczeństwo leczenia

Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-590. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono u  $\geq 5\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia. W modelu uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z dowolnej przyczyny jak i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem. W ramach analizy podstawowej uwzględniono zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Analizowaną populację stanowią pacjenci z CPS  $\geq 10$ . W modelu uwzględniono dane z zakresu analizy bezpieczeństwa dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów (dane przekazane przez wnioskodawcę, w głównej publikacji do badania KEYNOTE-590, częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowana była dla wszystkich pacjentów włączonych do badania).

W Tab. 15 podsumowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnioną w ramach niniejszej analizy.

Tab. 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-590.

Zdarzenie	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU		Cisplatyna + 5-FU	
	AEs z dowolnej przyczyny	AEs związane z leczeniem	AEs z dowolnej przyczyny	AEs związane z leczeniem
Anemia	18,9%	13,0%	21,8%	13,5%
Obniżony apetyt*	-	-	-	-



Zdarzenie	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU		Cisplatyna + 5-FU	
	AEs z dowolnej przyczyny	AEs związane z leczeniem	AEs z dowolnej przyczyny	AEs związane z leczeniem
Dysfagia	8,1%	-	4,1%	-
Zmęczenie	9,2%	6,5%	6,7%	5,7%
Hipokaliemia	7,6%	5,4%	9,3%	4,7%
Hiponatremia	15,1%	6,5%	10,4%	4,1%
Nudności	5,9%	5,4%	6,2%	5,2%
Neutropenia	15,1%	15,1%	16,1%	16,1%
Obniżona liczba neutrofilii	23,8%	22,2%	20,7%	19,7%
Obniżona liczba płytek krwi	2,2%	-	6,2%	-
Zapalenie płuc	7,0%	-	8,8%	-
Zapalenie jamy ustnej	5,9%	5,9%	4,7%	4,7%
Wymioty	8,1%	6,5%	4,1%	3,6%
Spadek masy ciała	2,2%	-	6,2%	-
Obniżona liczba białych krwinek	8,6%	8,1%	6,7%	6,7%

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

\* Zdarzenie, które uwzględniono jedynie w przypadku całkowitej populacji.

Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590. Średni czas trwania AEs, razem z częstością występowania poszczególnych AEs oraz z dekrementem użyteczności wynikającym z wystąpienia AEs, wykorzystano w celu oszacowania spadku wartości QALY, wynikającego z wystąpienia AEs w poszczególnych modelowanych ramionach leczenia.

## 2.5 Użyteczności

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano wartości użyteczności które w pełni odpowiadałyby wartościom uwzględnionym w modelu (patrz aneks 1). W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano dwie prace (Marguet 2021 i Doherty 2018), w których wartości użyteczności raportowano w zależności od stanu zdrowia pacjentów, tj. brak progresji choroby i progresja choroby. Nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu pacjenta (wariant uwzględniony w omawianym modelu ekonomicznym w ramach analizy podstawowej). W badaniu Marguet 2021 uwzględniono jedynie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku. W publikacji zaznaczono, że badanie zostało przeprowadzonej w populacji pacjentów kwalifikujących się do 1. linii leczenia. Natomiast w badaniu Doherty 2018 uwzględniono zarówno pacjentów z rakiem przełyku jak i rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, przy czym w publikacji nie zaznaczono czy do badania włączano pacjentów kwalifikujących się do 1. czy też do kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym, w jako główne źródło użyteczności wykorzystano dane raportowane w badaniu KEYNOTE-590 (badanie, w przypadku którego



uwzględniona populacja odpowiada wnioskowanej), w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L<sup>2</sup>. W modelu zaimplementowano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem zestawu użyteczności dla pacjentów z Anglii. Ze względu na brak możliwości samodzielnego oszacowania wartości użyteczności [z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności (ang. *value set*)], w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości oszacowane dla pacjentów z Anglii.

Ze względu na fakt, że jeden pacjent mógł mieć wykonanych wiele pomiarów wartości użyteczności, w analizie wykorzystano liniowe modele mieszane z efektami losowymi na poziomie pacjenta, aby uwzględnić korelację wewnątrzsobniczą. Liniowe modele mieszane uwzględniały również obecność/brak jakichkolwiek AEs 3+ stopnia w celu oszacowania dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AEs.

W rozdziałach poniżej szczegółowo omówiono wykorzystane w ramach niniejszej analizy wartości użyteczności.

### **2.5.1 Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta**

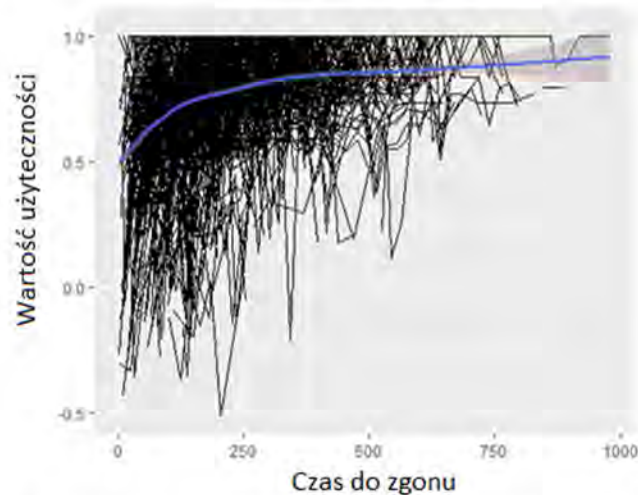
W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności, powiązane z różnymi kategoriami czasu do śmierci. Podejście definiowania użyteczności stanu zdrowia w oparciu o czas do śmierci zostało opisane w abstraktach Batty 2011 oraz Hatswell 2014 i odzwierciedla spadek jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem w miarę zbliżania się do śmierci [Batty 2011, Hatswell 2014].

Wykorzystanie wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta jest preferowanym podejściem względem użyteczności opartych na statusie progresji choroby ze względu na dokładniejsze odzwierciedlenie spadku jakości życia związanej ze zdrowiem w czasie – patrz Rys. 18. Pogorszenie jakości życia w stanach chorobowych bez progresji i z progresją zwykle występuje, gdy pacjent zbliża się do daty śmierci, co znajduje odzwierciedlenie w podejściu opartym na wartościach użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. Szacowanie wartości użyteczności wyłącznie na podstawie stanu progresji nie oddaje w pełni trendu spadku jakości życia w czasie – patrz Rys. 19. Ponadto dane EQ-5D-5L w badaniu KEYNOTE-590 były zbierane przez okres do jednego roku lub do końca leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Dane EQ-5D-5L zostały również zebrane w momencie przerwania leczenia oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia. Ogranicza to horyzont czasowy, w którym oceniano użyteczność zdrowotną u pacjentów z postępującą chorobą, którzy przegrali leczenie.

---

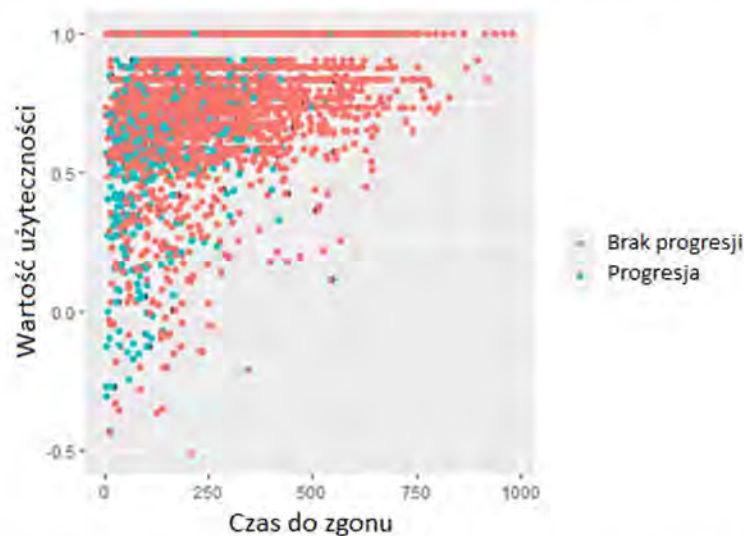
<sup>2</sup> Zgodnie z najnowszym stanowiskiem NICE dotyczącym wykorzystania zestawu wartości EQ-5D-5L dla Anglii, NICE nie zaleca używania zestawu wartości EQ-5D-5L i zaleca obliczanie wartości użyteczności poprzez mapowanie danych z EQ-5D-5L na wartość kwestionariusza EQ-5D-3L, przy użyciu funkcji mapowania opracowanej przez van Hout et al. [Hout 2012]. W związku z powyższym autorzy analizowanego modelu dane EQ-5D-5L zebrane w KEYNOTE-590 przeliczyli na zestaw wartości EQ-5D-3L.

Rys. 18. Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta.



Miary dla tego samego pacjenta przedstawiono na wykresie liniowym. Niebieska krzywa jest gładką, nieparametryczną krzywą z przedziałem ufności pokazanym jako obszar zaciemniony na szaro.

Rys. 19. Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta i statusu progresji.



Głównym ograniczeniem wykorzystania podejścia opartego na wartościach użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta jest fakt, że rekordów zmierzonych w ciągu 360 dni od daty cenzurowania danych z zakresu przeżycia całkowitego, nie można przypisać do kategorii czasu do zgonu ze względu na niepewną datę zgonu pacjenta. Jednak należy podkreślić, że w przypadku daty odcięcia danych: 2 lipca 2020 r., 571 z 749 pacjentów (76,2%) miało znaną datę zgonu (populacja ITT). Spośród wszystkich 5 744 pomiarów EQ-5D-5L tylko 318 (5,54%) miało nieznaną kategorię czasu do śmierci. W związku z powyższym, niepewność co do wartości użyteczności z powodu nieznanymi datami zgonu jest stosunkowo niska.



W analizie wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, wykorzystano liniowy model mieszany, który uwzględniał wskaźniki czasu do zgonu (tj. 0-29, 30-89, 90-179, 180-359 lub  $\geq 360$  dni do zgonu), obecność/brak jakichkolwiek AEs 3+ stopnia oraz efekty losowe na poziomie pacjenta w celu uwzględnienia korelacji między powtarzającymi pomiarami tego samego pacjenta.

W modelu, wartości użyteczności przypisano na podstawie rozkładu pacjentów znajdujących się w różnych kategoriach czasu do zgonu w każdym tygodniowym cyklu. W danym cyklu tygodniowym, odsetek pacjentów w każdej kategorii czasu do zgonu oszacowano na podstawie modelowanego OS w każdym ramieniu leczenia. W Tab. 16 podsumowano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta wykorzystane w ramach wariantu podstawowego. Takie same wartości użyteczności zastosowano do wszystkich ramion leczenia, jak również do wszystkich analizowanych grup pacjentów.

**Tab. 16. Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta.**

Czas do zgonu [dni]	Wartość użyteczności
$\geq 360$	0,855
(180, 360)	0,814
(90, 180)	0,748
(30, 90)	0,647
<30	0,499

## 2.5.2 Użyteczności w zależności od stanu zdrowia

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności oszacowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, tj. pacjenci w stanie wolnym od progresji i pacjenci w stanie progresji. Użyteczność zarówno w stanie bez progresji, jak i stanie postępującej choroby oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego, w którym uwzględniono wskaźniki dla stanów zdrowia opartych na progresji (choroba bez progresji vs choroba postępująca) oraz obecność/brak jakichkolwiek AEs 3+ stopnia nasilenia. W Tab. 17 podsumowano wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia pacjenta wykorzystane w ramach analizy wrażliwości. Takie same wartości użyteczności zastosowano do wszystkich ramion leczenia, jak również do wszystkich analizowanych grup pacjentów.

**Tab. 17. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia.**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Choroba wolna od progresji	0,804
Progresja choroby	0,678

## 2.5.3 Dekrement użyteczności wynikający z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Dekrement związany z wystąpieniem AEs zastosowano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelowym (tj. w tygodniu 0). Dekrement/pacjenta oszacowano dla każdego ramienia leczenia, uwzględniając odsetek AEs w danym ramieniu, średni czas



trwania AEs i dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3+ stopnia nasilenia, który jest zróżnicowany w zależności od wykorzystanego podejścia, tj. użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta vs użyteczności w zależności od stanu zdrowia.

W Tab. 18 podsumowano dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem AE, wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

**Tab. 18. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE.**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	
	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna+ 5-FU
Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta – analiza podstawowa		
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3+ stopnia nasilenia		-0,036
Średni spadek użyteczności /pacjenta	0,0078	0,0075
Użyteczności w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości		
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3+ stopnia nasilenia		-0,050
Średni spadek użyteczności /pacjenta	0,0108	0,0104

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event).

## 2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków [koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cisplatyna, 5-fluoroacyl + koszty substancji uwzględnionych w ramieniu mieszanych chemioterapii – dane testowane w ramach analizy wrażliwości, tj. koszt paklitakselu, karboplatyny, oksaliplatyny, kapecytabiny) oraz w II linii leczenia (docetaksel, 5-FU, irynotekan, oksaliplatyna, paklitaksel)];
- kosztem testów PD-L1;
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta przed progresją i po progresji choroby;
- opieką paliatywną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (katalog chemioterapii) w zakresie głównych składowych kosztów nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy

kosztach leczenia w zakresie stosowanej farmakoterapii), dlatego koszty szacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 21 października 2021 r. oraz danych raportowanych na stronie NFZ, tj. dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. W przypadku leków stosowanych w refundacji aptecznej ich koszty oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundacje poszczególnych substancji). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek we wrześniu 2021 r. (najnowsze dostępne dane NFZ). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych.

W modelu dostępna była opcja tzw. *vial wastage*, tj. szacowania kosztów niewykorzystanej części fiolki. Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono opcji *vial wastage*, tj. uwzględniono, że zużycie leków dawkowane jest w zależności od masy ciała czy też powierzchni ciała pacjentów i uwzględniono możliwość udostępniania fiolek, tj. opcja *Allow vial sharing for drugs based on weight or body surface area* w modelu zaznaczona na tak. Opcji nie testowano w ramach analizy wrażliwości. Opcja *vial sharing* została uwzględniona jedynie w przypadku kosztów leków stosowanych w I linii leczenia. W przypadku leków stosowanych w ramach II linii leczenia, przy szacowaniu ich kosztów nie uwzględniono powyższej opcji.

W przypadku kosztów ponoszonych na zakup leków, model operuje na kosztach poszczególnych prezentacji analizowanych substancji za jedną fiolkę. W przypadku uwzględnionych technologii opcjonalnych i uwzględnieniu kosztów wyznaczonych w oparciu o dane z Obwieszczenia, w obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę dla najtańszej prezentacji danego preparatu (tj. w przypadku gdy w Polsce refundowanych było kilka preparatów danej substancji zawierających tyle samo mg w opakowaniu, w obliczeniach uwzględniono koszt wyznaczony dla najtańszego preparatu). W przypadku substancji uwzględnionych w ramach II linii leczenia i uwzględnieniu kosztów wyznaczonych w oparciu o dane z Obwieszczenia, w analizie uwzględniono koszt za mg dla najtańszego preparatu refundowanego w Polsce. W ramach analizy podstawowej koszty leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii, przyjęto zgodnie z danymi dotyczącymi średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ). Ze względu na niewielkie różnice



w wynikach uzyskanych w przypadku uwzględnienia kosztów terapii za mg na podstawie danych NFZ czy też wynikach uzyskanych w przypadku uwzględnienia kosztów oszacowanych w oparciu o Obwieszczenie, powyższych parametrów nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku wnioskowanej populacji pacjentów, pacjenci z gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego muszą mieć wykluczoną nadekspresję HER-2 lub amplifikację genu HER-2. Ze względu na fakt, że zarówno pacjenci z ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i pacjenci z ramienia samej chemioterapii, muszą mieć wykluczoną nadekspresję HER-2 lub amplifikację genu HER-2, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów testów służących do wykluczenia nadekspresji HER-2, tj. ze względu na fakt, że ten koszt musiałby zostać uwzględniony w obu ramionach leczenia, co nie różnicuje porównywanych schematów.

## **2.6.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia**

W przypadku substancji stosowanych w I linii leczenia w modelu uwzględniono ich intensywność dawkowania, dane oszacowane w oparciu o informacje raportowane w badaniu KEYNOTE-590 (patrz szczegółowy opis poniżej). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym pominięto intensywność dawkowania schematów stosowanych w I linii leczenia. Intensywność dawkowania uwzględnia fakt, że pacjenci mogą nie przyjąć pełnej zaplanowanej dawki z powodu przerwania leczenia lub mogą mieć zmniejszoną dawkę z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### **2.6.1.1 Pembrolizumab**

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.



Zgodnie z ChPL oraz zapisem programu lekowego, w ramach wnioskowanego wskazania, produkt leczniczy Keytruda® podawany jest pacjentom w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu. W przypadku badania KEYNOTE-590 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia pembrolizumabu + chemioterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co



6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie).

Intensywność dawkowania pembrolizumabu uwzględniono na podstawie danych z badania KEYNOTE-590 i wyniosła ona 93,4%. Taką samą intensywność przyjęto zarówno dla pembrolizumabu dawkowanego w schemacie 200 mg co 3 tygodnie jak również dla schematu 400 mg co 6 tygodni. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, wnioskowane jest stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidyny. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.2, w analizie podstawowej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-590, uwzględniono stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU. Dawkowanie cisplatyny i 5-FU przyjęto zgodnie z dawkowaniem z badania KEYNOTE-590 (dawkowanie zgadza się z informacjami przedstawionymi w wytycznych NCCN 2021), tj. cisplatyna podawana w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu co 3. tygodnie, natomiast 5-FU podawany w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 również co 3 tygodnie. Koszt cisplatyny i 5-FU omówiono w rozdziałach zamieszczonych poniżej. W ramach analizy wrażliwości testowano stosowanie pembrolizumabu z innymi możliwymi schematami chemioterapii wymienionymi przez eksperta klinicznego, tj. stosowanie w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (oksaliplatyną + 5-FU) i schematem XELOX (oksaliplatyną + kapecytabiną). Dawkowanie schematu FOLFOX (oksaliplatyny + 5-FU) i XELOX (oksaliplatyny + kapecytabiny) stosowanych w skojarzeniu z pembrolizumabem, przyjęto zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych NCCN 2021, tj.:

- FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU): oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU w dawce 1200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie;
- XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina): oksaliplatyna w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> i kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie.

W przypadku schematów z udziałem cisplatyny, czas trwania terapii cisplatyną ograniczono do 6 cyklu (zgodnie z dawkowaniem zastosowanym w badaniu KEYNOTE-590). Spośród wszystkich dostępnych w Polsce związków platyn (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna), cisplatyna należy do najbardziej nefrotoksycznych leków cytotoksycznych [Ekiert 2012]. Ograniczenia odnośnie do czasu trwania terapii nie uwzględniono w przypadku oksaliplatyny. W wytycznych NCCN 2021, w przypadku oksaliplatyny podano, że maksymalny czas trwania terapii oksaliplatyną stosowaną w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 6 cykli (w przypadku połączenia z kapecytabiną) i 9 cykli (w przypadku połączenia z 5-FU). Powyższe ograniczenia wymieniono jedynie w przypadku schematów stosowanych w połączeniu z pembrolizumabem. W przypadku stosowania samej chemioterapii, tj. schematu XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) lub schematu FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU), w wytycznych NCCN 2021, nie podano żadnych ograniczeń odnośnie do czasu trwania terapii. Również w analizowanym modelu ekonomicznym, autorzy nie uwzględnili możliwości zastosowania ograniczenia czasu trwania leczenia oksaliplatyną stosowaną w ramach ramienia *blended chemotherapy*. W związku z powyższym ograniczenie dotyczące czasu terapii oksaliplatyną, możliwe było tylko do uwzględnienia w przypadku ramienia pembrolizumabu i skutkowałoby obniżeniem kosztów leczenia w ramieniu wnioskowanej interwencji (przy czym należy podkreślić, że zastosowanie ograniczenia dotyczącego czasu trwania terapii oksaliplatyną w ramieniu pembrolizumabu ma znikomy wpływ na ostateczną wartość ICUR, tj. w wyniku

zastosowania ograniczenia wartość ICUR ulega obniżeniu o <1%). W ramach niniejszej analizy, przyjęto konserwatywne założenie, że związki platyny inne niż cisplatyna (ze względu na niższą nefrotoksyczność), stosowane są bez żadnych ograniczeń czasowych zarówno w ramieniu pembrolizumabu jak i w ramieniu komparatora rozumianego jako chemioterapie mieszane.

Koszt substancji stosowanych w ramach chemioterapii omówiono w rozdziałach poniżej.

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 19.

[Redacted Title]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Title]

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

[Redacted]

### 2.6.1.2 Cisplatyna + 5-FU

Koszt cisplatyny oraz 5-FU oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za wrzesień 2021. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”.

Schemat dawkowania cisplatyny uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem w badaniu KEYNOTE-590, jako dawkę 80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu, podawaną co 3. tygodnie. Czas trwania



chemioterapii opartej na cisplatynie ograniczono do 6 cykli. Taki sam schemat dawkowania przyjęto zarówno w przypadku cisplatyny stosowanej w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i w ramieniu komparatora. Intensywność dawkowania cisplatyny oszacowano zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku ramienia interwencji, intensywność cisplatyny wynosiła 58,2%, natomiast w przypadku ramienia komparatora 65,2%.

Schemat dawkowania 5-FU uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem w badaniu KEYNOTE-590, jako dawkę 800 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5., podawaną co 3. tygodnie. Taki sam schemat dawkowania przyjęto zarówno w przypadku 5-FU stosowanego w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i w ramieniu komparatora. Intensywność dawkowania 5-FU oszacowano zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku ramienia interwencji, intensywność 5-FU wynosiła 71,8%, natomiast w przypadku ramienia komparatora 76,9%.

Koszty terapii cisplatyną oraz 5-FU ponoszone przez NFZ przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Koszt cisplatyny i 5-FU.**

Parametr	Cena NFZ [PLN]
<b>Cisplatyna</b>	
Koszt za mg [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,5029
Koszt terapii w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	41,91
Koszt terapii w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	46,95
<b>5-FU</b>	
Koszt za mg [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,0135
Koszt terapii w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	69,35
Koszt terapii w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	74,27

### 2.6.1.3 Mieszane schematy chemioterapii (*blended chemotherapy*)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono porównanie pembrolizumabu + różne schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii (patrz szczegółowe opis w rozdziale 1.2). W ramach mieszanych schematów chemioterapii oprócz schematu cisplatyna + 5-FU uwzględniono również paklitaksel + karboplatynę, schemat FOLFOX (oksalipłatyne + 5-FU) oraz schemat XELOX (oksalipłatyne + kapecytabinę). Dawkowanie poszczególnych substancji przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w NCCN 2021. W przypadku schematów, dla których dostępnych było kilka alternatywnych metod dawkowania, w analizie uwzględniano konserwatywnie wyższe dawki (tak, aby w ramieniu interwencji, w przypadku której pacjenci dłużej stosują I linię leczenia, naliczyć wyższe koszty).

W modelu uwzględniono następujące dawkowanie dla poszczególnych schematów:

- paklitaksel + karboplatyna: paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, dawkowanie co 3 tygodnie. W przypadku karboplatyny w wytycznych



NCCN 2021, dawkowanie podano jako AUC5 (ang. *area under the curve*) w 1. dniu cyklu. W analizowanym modelu można było podać jedynie stałe dawki leków, w związku z powyższym zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie AOTMiT, przyjęto stałą dawkę karboplatyny równą 400 mg/m<sup>2</sup> [AOTMiT 2014];

- FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU): oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU w dawce 1200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie;
- XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina): oksaliplatyna w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> i kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie.

W przypadku schematu FOLFOX (oksaliplatyny + 5-FU) i schematu XELOX (oksaliplatyny + kapecytabiny), taki sam schemat dawkowania przyjęto zarówno w przypadku ramienia wnioskowanej interwencji jak i w ramieniu komparatora. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.6.1.1, ze względu na niższą nefrotoksyczność niż cisplatyna, w analizowanym modelu nie ograniczono czasu terapii oksaliplatyną i karboplatyną.

Intensywność dawkowania platyn (oksaliplatyny i karboplatyny) przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590 dla cisplatyny. W przypadku ramienia interwencji, intensywność wynosiła 58,2%, natomiast w przypadku ramienia komparatora 65,2%. Intensywność dawkowania fluoropirymidyn (kapecytabina) i paklitakselu przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590 dla 5-FU. W przypadku ramienia interwencji, intensywność wynosiła 71,8%, natomiast w przypadku ramienia komparatora 76,9%.

Koszty schematów chemioterapii uwzględnionych w ramach ramienia mieszanych schematów podsumowano w Tab. 22.

**Tab. 22. Koszt schematów chemioterapii uwzględnionych w ramach ramienia mieszanych schematów.**

Parametr	Cena NFZ [PLN]
<b>Paklitaksel + karboplatyna</b>	
Koszt za mg paklitakselu [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,3437
Koszt za mg karboplatyny [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,2147
Koszt paklitakselu w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	94,61
Koszt karboplatyny w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	100,25
<b>FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)</b>	
Koszt za mg oksaliplatyny [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,4519
Koszt za mg 5-FU [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,0135
Koszt oksaliplatyny w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	40,02
Koszt oksaliplatyny w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	44,83



Parametr	Cena NFZ [PLN]
Koszt 5-FU w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	41,61
Koszt 5-FU w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	44,56
XELOX (oksalipłatylna + kapecytabina)	
Koszt za mg oksalipłatylny [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,4519
Koszt za mg kapecytabiny [PLN] – dane NFZ za wrzesień 2021	0,0039
Koszt oksalipłatylny w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	61,20
Koszt oksalipłatylny w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	68,56
Koszt kapecytabiny w ramieniu interwencji za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	141,21
Koszt kapecytabiny w ramieniu komparatora za cykl terapii, z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]	151,24

## 2.6.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia

Model uwzględnia koszty kolejnych linii leczenia po przerwaniu leczenia lub niepowodzeniu pierwotnej interwencji. Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są pacjentom, którzy przerwali leczenie I linii. W ramach analiz wrażliwości, testowano wariant, w którym pominięto koszty II linii leczenia.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do otrzymania II linii leczenia przyjęto zgodnie z danymi z badania KEYNOTE-590, tj. 90,70% oraz 76,40% odpowiednio dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz samej chemioterapii – dane z badania dla pacjentów z PD-L1  $\geq 10$ . W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym uwzględniono, że 100% pacjentów kwalifikuje się do II linii leczenia oraz wariant w którym uwzględniono brak kosztów kolejnych linii leczenia.

Udziały poszczególnych substancji stosowanych w Polsce w II linii leczenia oszacowano na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego. Ekspert kliniczny udziały poszczególnych substancji podał tak by sumowały się do 100%. Udziały poszczególnych substancji przeliczono z uwzględnieniem odsetka pacjentów, kwalifikujących się do II linii leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące obliczeń przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia podsumowano w Tab. 23. Terapie stosowane w II linii leczenia zróżnicowano w zależności od schematu zastosowanego w I linii leczenia.

W związku z brakiem finansowania ze środków publicznych ramucyrumabu oraz niwolumabu w II linii leczenia raka przetyku czy też gruczolaka połączenia przetykowo-żołądkowego, wymienionych substancji nie uwzględniono w niniejszej analizie.

**Tab. 23. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia.**

Substancja stosowana w I linii	Dane podane przez eksperta		Dane oszacowane z uwzględnieniem odsetka pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia	
	Pembrolizuma b + chemioterapia	Chemioterapia a	Pembrolizuma b + chemioterapia	Chemioterapia a
Cisplatyna	■	■	■	■
Docetaksel	■	■	■	■
5-FU	■	■	■	■
Irynotekan + 5-FU	■	■	■	■
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	■	■	■	■
Paklitaksel	■	■	■	■
SUMA	■	■	■	■

Autorzy w modelu uwzględnili w II linii monoterapię 5-FU, irynotekaniem i oksaliplatyną. Ekspert kliniczny podał, że oksaliplatyna i irynotekan w Polsce są stosowane w skojarzeniu z 5-FU. Czas trwania leczenia w II linii przyjęto za autorami modelu na podstawie informacji raportowanych w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku schematów złożonych, tj. irynotekan + 5-FU i FOLFOX (oksaliplatyna + 5FU), ze względu na brak adekwatnych danych, czas trwania leczenia powyżej wymienionymi schematami przyjęto na takim samym poziomie, odpowiednio jak dla monoterapii irynotekaniem i monoterapii oksaliplatyną. Średni czas trwania leczenia poszczególną substancją przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 24. Uwzględniono średnie czasy trwania terapii raportowane dla pacjentów z PD-L1  $\geq 10$ .

**Tab. 24. Średni czas trwania leczenia substancjami stosowanymi w II linii leczenia.**

Substancja	Średni czas trwania leczenia [dni]	
	Pembrolizumab + chemioterapia	Chemioterapia
Docetaksel	■	■
Irynotekan + 5-FU	■	■
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	■	■
Paklitaksel	■	■

Dawkowanie substancji stosowanych w II linii leczenia przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w wytycznych NCCN 2021. W przypadku schematów, dla których dostępnych było kilka alternatywnych metod dawkowania, w analizie uwzględniano konserwatywnie niższe dawki (tak, aby obniżyć koszty leczenia w ramieniu komparatora, tj. więcej pacjentów z ramienia komparatora ma progresję i przechodzi do II linii leczenia). Koszy poszczególnych substancji stosowanych w II linii leczenia oszacowano oparciu w oparciu o dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za wrzesień 2021.



Koszty substancji stosowanych w II linii leczenia podsumowano w Tab. 25.

**Tab. 25. Koszt substancji stosowanych w II linii leczenia.**

Substancja	Dawkowanie	Minimalny koszt za mg z perspektywy NFZ [PLN]
Docetaksel	75-100 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu, co 3 tygodnie, w modelu uwzględniono wartość średnią, tj. 87,5 mg	0,7636
Irynotekan + 5-FU	Irynotekan w dawce 180 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu, 5-FU w dawce 400 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu, dawkowanie co 2 tygodnie	5-FU: 0,0135 Irynotekan: 0,3031
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	Oksaliplatyna w dawce 85 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu, 5-FU w dawce 400 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu, dawkowanie co 2 tygodnie	5-FU: 0,0135 Oksaliplatyna: 0,4519
Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> w 1., 8., i 15. dniu, co 4 tygodnie	0,3437

\* Taki sam koszt zarówno w ramieniu cisplatyna + 5-FU jak i w ramieniu mieszanych schematów chemioterapii.

### 2.6.3 Koszt testów PD-L1

Testy PD-L1 wykonywane metodą immunohistochemiczną zaliczane są do podstawowych badań genetycznych. Koszt testów PD-L1 obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 177/2021/DSOZ z dnia 29.10.2021. Koszt testów uwzględniony w modelu wyrażono jako sumę kosztu świadczenia 5.53.01.0005001 (podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych) oraz kosztu hospitalizacji dla grup JGP: F07E i F07F w przypadku raka przetyku i grup: F16E i F16F w przypadku gruczolaka połączenia przetykowo-żołądkowego – patrz Tab. 26. W ramach powyżej wymienionych grup JGP wykonywana jest biopsja przetyku/połączenia przetykowo-żołądkowego, niezbędna w celu pobrania materiału do wykonania testu PD-L1. Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem przetyku i rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, zważono liczebnością populacji docelowej oszacowaną w oparciu o dane z BIA [BIA Keytruda 2021].

**Tab. 26. Koszt testów PD-L1.**

Kod i nazwa produktu/ grupa JGP	Wartość punktowa
Koszt testu	
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych [PLN]	649,00
Koszt hospitalizacji	
F07E CHOROBY PRZĘŁYKU > 65 R.Ż. [PLN]	1 747





**Tab. 28. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego.**

Substancja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
Pembrolizumab	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	

Koszt podania chemioterapii zarówno w I jak i II linii leczenia oszacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz jako kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii. Procedurze hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii przypisane są odpowiednio świadczenia 5.08.05.0000175 oraz 5.08.05.0000172. Koszt wymienionych świadczeń uwzględniono w analizie zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL z dnia 02.12.2021. Odsetek pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez eksperta klinicznego. Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia.**

Substancja	Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednego podania [PLN]	% pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia (dane podane przez eksperta)	Całkowity koszt jednego podania [PLN]
<b>I linia leczenia</b>				
platyna + fluoropirymidyna, paklitaksel + karboplatyna	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana	390,00	20%	328,40
	5.08.05.0000172 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	80%	



Substancja	Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednego podania [PLN]	% pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia (dane podane przez eksperta)	Całkowity koszt jednego podania [PLN]
II linia leczenia				
Docetaksel, irynotekan + 5-FU, FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU), paklitaksel	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana	390,00	0%	313,00
	5.08.05.0000172 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	100%	

W przypadku kosztów podania chemioterapii, założono, że podanie cisplatyny i 5-FU realizowane jest w ramach jednego podania, tj. nie naliczono dodatkowych kosztów podania po stronie cisplatyny, tj. koszt podania samej chemioterapii uwzględniono jako koszt 5 podań (zgodnie z przyjętym schematem dawkowania, 5-FU podawany jest w dniach 1-5). Podobne założenia, przyjęto w przypadku schematów chemioterapii uwzględnionych w ramach ramienia mieszanych schematów, tj. przyjęto, że paklitaksel + karboplatyna, schemat FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) oraz schemat XELOX (oksaliplatyna + kapcetyabina) podawane są w ramach jednego podania, w związku z powyższym, w przypadku schematów paklitaksel + karboplatyna i schematu XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) uwzględniono koszt 1 podania, natomiast w przypadku schematu FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) uwzględniono koszt 2 podań (5-FU podawany jest w dniach 1-2).

W przypadku ramienia interwencji, przyjęto, że podanie cisplatyny i pierwsze podanie 5-FU realizowane jest w ramach kosztów podania w PL, tj. koszt podania dla ramienia interwencji oszacowano jako koszt podania w ramach PL + 4 podania w ramach katalogu chemioterapii. Podobne założenie przyjęto w przypadku schematów uwzględnionych w ramach ramienia mieszanych chemioterapii, tj. koszt podania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem XELOX (oksaliplatyną + kapecytabiną) uwzględniono jako pojedynczy koszt podania w ramach PL. Natomiast koszt podania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (oksaliplatyną i 5-FU), ze względu na dawkowanie chemioterapii co 2 tygodnie (pembrolizumab dawkowany jest co 3 tygodnie), wyznaczono w oparciu o średni roczny koszt podania powyżej wymienionego schematu. W pierwszym kroku wyznaczono średni roczny koszt podania powyżej wymienionego schematu, który następnie przeliczono na koszt na cykl (przy uwzględnieniu, że średnio w roku realizowanych będzie łącznie 36 podań pembrolizumabu oraz chemioterapii, tj. co kilka cykli pembrolizumab będzie podawany w tym samym dniu co chemioterapia, czasami będzie podawany oddzielnie i czasami chemioterapia również będzie podawana oddzielnie – obliczenia przeprowadzone przy uwzględnieniu, że rok ma 52 tygodnie).

W przypadku testowania scenariusza, w którym analizowano, że 100% pacjentów otrzymuje pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni, koszty podania wyznaczono w oparciu o średni roczny koszt podania pembrolizumabu stosowanego w dawce 400 mg co 6 tygodni + koszt podania chemioterapii (5-FU + cisplatyna). W pierwszym kroku wyznaczono średni roczny koszt podania powyżej wymienionego schematu, który następnie przeliczono na koszt na cykl (przy uwzględnieniu, że średnio w roku realizowanych będzie 9 podań pembrolizumabu dawkowanego co 6 tygodni, a łączna liczba cykli pembrolizumabu + chemioterapii wyniesie 17 cykli – obliczenia przeprowadzone przy uwzględnieniu, że rok ma 52 tygodnie). W przypadku schematu pembrolizumabu dawkowanego co 6 tygodni, konieczny było wykorzystanie średnich rocznych kosztów podania, aby zróżnicować fakt, że przy dawkowaniu co 6 tygodni koszt podania pembrolizumabu w ramach PL naliczany jest rzadziej niż w przypadku schematu dawkowanego co 3 tygodnie oraz fakt, że co trzy podania koszt podania cisplatyny i 5-FU (koszt podania w 1. dniu) rozliczany jest w ramach podania chemioterapii a nie w ramach podania w PL (szczegółowe obliczenia zawarto w arkuszu *DrugCosts* w załączonym modelu ekonomicznym).

Całkowite koszty podania substancji stosowanych w I linii leczenia podsumowano w Tab. 30.

**Tab. 30. Całkowite koszty podania schematów uwzględnionych w I linii leczenia.**

Schemat	Koszt podania na cykl leczenia [PLN]
<b>Ramię interwencji</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Ramię komparatora</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\* Koszt wyznaczony w oparciu o średni roczny koszt podania danego schematu.

Koszty podania substancji stosowanych w ramach II linii leczenia uwzględniono jako koszt na tydzień. Większość substancji uwzględnionych w ramach II linii dawkowana jest raz na cykl, z wyjątkiem paklitakselu który podawany jest 3 razy w jednym cyklu. Koszt podania substancji stosowanych w II linii leczenia podsumowano w Tab. 31.



**Tab. 31. Całkowite koszty podania schematów uwzględnionych w II linii leczenia.**

Schemat	Koszt podania na tydzień [PLN]
██████████	██████████
██████████████████	██████████
██████████████████████████████	██████████
██████████	██████████

### 2.6.5 Koszt monitorowania leczenia

W ramach kosztów monitorowania leczenia przed i po progresji choroby uwzględniono następujące kategorie:

- tomografia komputerowa;
- wizyta u specjalisty onkologa.

W modelu, oprócz wyżej wymienionych kategorii, uwzględniono również pełną morfologię krwi, testy czynności nerek i testy czynności wątroby. Również w ramach wnioskowanego PL zostały wymienione szczegółowe badania, takie jak: morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, oznaczenie stężenia kreatyniny, oznaczenie poziomu T3, T4 i TSH. Wszystkie powyżej wymienione badania laboratoryjne, wykonywane będą w trakcie wizyty u onkologa i ich koszt uwzględniono w ramach kosztu wizyty u specjalisty (zgodnie z zarządzeniem 129/2021/DSOZ, powyżej wymienione kategorie badań znajdują się na liście W1 i łącznie z kosztem wizyty u specjalisty rozliczane są w ramach grupy W12, tj. świadczenie specjalistyczne 2-go typu, w przypadku której m.in. konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1).

Częstość wykorzystania poszczególnych kategorii, w przypadku stanu przed progresją choroby przyjęto zgodnie z zapisami wnioskowanego PL (taką samą częstość zużycia poszczególnych zasobów w przypadku stanu przed progresją podał również ekspert kliniczny), w przypadku stanu po progresji choroby wykorzystano dane raportowane przez eksperta klinicznego. Dane raportowane w PL i podane przez eksperta przeliczono na tygodniowe cykle – patrz Tab. 32.

W przypadku tomografii komputerowej wykonywanej po progresji choroby, ankietowany ekspert kliniczny, podał, że po II linii leczenia pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej. W modelu nie było możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia po progresji choroby dla pacjentów stosujących aktywne leczenie w II linii i dla pacjentów, którzy nie stosują leczenia w II linii. W związku z powyższym, konserwatywnie, założono, że po progresji choroby pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej (założenie, przyczyniające się do redukcji kosztów w ramieniu komparatora, ponieważ więcej pacjentów z ramienia komparatora przechodzi do stanu po progresji choroby).



**Tab. 32. Wykorzystanie poszczególnych zasobów w kosztach monitorowania stanu przed progresją i po progresji choroby.**

Kategoria	Dane raportowane w PL/podane przez eksperta		Zużycie/tydzień	
	Przed progresją choroby	Po progresji choroby	Przed progresją choroby	Po progresji choroby
Tomografia komputerowa	Nie rzadziej niż co 12 tygodni	Brak po 2 linii leczenia	0,08	0,00
Wizyta u specjalisty onkologa	Przed każdym podaniem chemioterapii, zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.6.1.1, chemioterapia podawana jest co 2/3 tygodnie	1x na 2 miesiące	0,40	0,13

Koszt tomografii komputerowej obliczono na podstawie załącznika 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31.12.2019 r., w którym wyceniono procedurę: TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym o numerze 5.03.00.0000071. Koszt ponoszony na tomografię komputerową podsumowano w Tab. 33.

**Tab. 33. Koszty tomografii komputerowej.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt [PLN]
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000071	415,00

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09.07.2021 roku, wizyty specjalistyczne połączone z badaniami laboratoryjnymi rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 75 PLN. Koszty wizyt u specjalisty onkologa podsumowano w Tab. 34.

**Tab. 34. Koszt wizyty u specjalisty onkologa.**

Rodzaj	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]
Wizyty specjalistyczne	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00

W Tab. 35 podsumowano całkowite tygodniowe koszty monitorowania leczenia w stanie przed progresją i po progresji choroby. Taki sam koszt uwzględniany jest zarówno w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i w przypadku ramienia samej chemioterapii.

**Tab. 35. Całkowite tygodniowe koszty monitorowania pacjentów.**

Kategoria	Przed progresją choroby	Po progresji choroby
Całkowity tygodniowy koszt [PLN]	64,58	9,38

W modelu nie było możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia zarówno przed progresją jak i po progresji choroby, w zależności od zastosowanego leczenia. W związku z powyższym pacjenci z ramienia chemioterapii mają naliczane koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby, wyznaczone w oparciu o zapisy wnioskowanego PL, tj. założono, że poza programem lekowym, pacjenci mają wykonywane takie same badania jak w programie lekowym.

## 2.6.6 Koszt opieki paliatywnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 71,61% oraz 28,39% na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2021 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum przedstawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.**

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1



Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Liczba dni w hospicjum domowym					62
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					24
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					56,19
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					446,71
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum domowym/62 dni [PLN]					3 470,17
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym/24 dni [PLN]					10 801,91

W Tab. 37 przedstawiono całkowity koszt ponoszony na hospicjum w ramach opieki paliatywnej.

**Tab. 37. Koszty hospicjum w ramach opieki paliatywnej.**

Kategoria		Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity hospicjum uwzględniony w modelu [PLN]
Hospicjum	Stacjonarne	28,39%	5 551,44
	Domowe	71,61%	

Ze względu na zdefiniowany na podstawie założeń koszt opieki paliatywnej, w analizie scenariuszowej testowano brak kosztów opieki paliatywnej.

## 2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnione są w modelu w pierwszym cyklu leczenia. W analizie uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ( $\geq 5\%$  pacjentów) zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.4. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, informacje przedstawione w załączniku 1e i 1j do zarządzenia nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 02.12.2021, załączniku nr 1c do zarządzenia nr 177/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29.10.2021 oraz najnowszym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia założono, że leczenie zmęczenia nie wymaga hospitalizacji, a leczone jest jedynie farmakologicznie za pomocą prednizonu. Uwzględniono jedynie substancje refundowane w nowotworach złośliwych. Prednizon refundowany jest przy uwzględnieniu różnych odpłatności tj. w przypadku nowotworów złośliwych refundowany jest przy odpłatności: bezpłatny do limitu finansowania natomiast we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundowany jest przy odpłatności ryczałkowej. W danych sprzedażowych NFZ uwzględnione są obie formy

odpłatności prednizonu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej koszt prednizonu oszacowano na podstawie danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Dawkowanie prednizonu opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD].

Koszt leczenia zaburzeń liczby płytek krwi przyjęto jako koszt procedury nr 5.53.01.0001515 – przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy. Założono, że średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia wynosi 1 jednostkę.

W przypadku leczenia anemii oprócz kosztów ponoszonych na hospitalizację pacjentów w ramach przypisanych grup JGP uwzględniono dodatkowo koszt procedury nr 5.53.01.0001512 – przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. Założono, że średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia wynosi 3 jednostki.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe*, w załączonym modelu ekonomicznego.

W Tab. 38 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.



**Tab. 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2020 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2020 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Anemia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	8 225	14	4,81	260,39	2580,81	3 399,20*
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	16 094	4				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	12 967	0				
Obniżony apetyt	K27 ZABURZENIA ODŻYWIENIA	22 035	4	4	216,32	2172,32	2 388,64
Dysfagia	F11E KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY > 65 R.Ż.	1 206	13	12,17	658,14	6267,97	6 926,11
	F11F KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.	856	11				
Zmęczenie	Brak hospitalizacji, farmakoterapia prednizonem						4,14
Hipokaliemia	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	7 014	5	5	270,40	2673,64	2 944,04
Hiponatremia	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	7 014	5	5	270,40	2673,64	2 944,04
Nudności	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	7 014	5	5	270,40	2673,64	2 944,04

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2020 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2020 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Neutropenia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	8 225	14	4,81	260,39	2580,81	2 841,20
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	16 094	4				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	12 967	0				
Obniżona liczba neutrofilii	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	8 225	14	4,81	260,39	2580,81	2 841,20
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	16 094	4				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	12 967	0				
Obniżona liczba płytek krwi	Przetoczenie płytek krwi						1 111,00
Zapalenie płuc	D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	5 338	8	7,26	392,55	3805,92	4 198,47
	D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	15 304	7				
Zapalenie jamy ustnej	C57 INNE CHOROBY GARDŁA, USZU I NOSA	25 392	3	3	162,24	1671,00	1 833,24
Wymioty	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	7 014	5	5	270,40	2673,64	2 944,04



Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2020 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2020 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Spadek masy ciała	K27 ZABURZENIA ODŻYWIENIA	22 035	4	4	216,32	2172,32	2 388,64
Obniżona liczba białych krwinek	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	8 225	14	4,81	260,39	2580,81	2 841,20
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	16 094	4				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	12 967	0				

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

\* Uwzględniony koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

## 2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

## 2.8 Zakres analizy wrażliwości

### 2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- uwzględnienie korekty połowy cyklu;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia, m.in. alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS, PFS i ToT oraz alternatywne punkty odcięcia danych, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- rodzaj uwzględnionych zdarzeń niepożądanych;
- wartości użyteczności;
- parametry kosztowe tj. intensywność dawkowania leków stosowanych w I linii leczenia, uwzględnienie kosztów leczenia II linii, koszt i dawkowanie pembrolizumabu, koszt opieki paliatywnej;
- schematy chemioterapii stosowane w ramieniu pembrolizumabu i w ramieniu komparatora.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 39 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

**Tab. 39. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B1	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (25 lat)	10 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy i dłuższy horyzont czasowy, rozdział 1.6
B2			40 lat	
C	Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędu systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami, w ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty, rozdział 2.2
D1	Dane z zakresu OS	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-normalny	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Gompertza	Testowanie kolejnych najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, w przypadku dwustopniowego dopasowania z punktem odcięcia w 40. tygodniu, rozdział 2.3.1
D2			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-logistyczny	
D3			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Weibulla	
D4			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, model log-logistyczny	Uwzględnienie dwustopniowego dopasowania z alternatywnym punktem odcięcia, tj. 32. tydzień, rozdział 2.3.1
D5			Jednostopniowe dopasowanie, model log-logistyczny	Uwzględnienie jednostopniowego dopasowania, rozdział 2.3.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D6			Uwzględnienie efektu słabnięcia korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii	W ramach analizy podstawowej uwzględniono ciągłą korzyść terapeutyczną dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii. W ramach analizy wrażliwości testowano, że po 5 latach leczenia, korzyść terapeutyczna w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii zanika liniowo, tak by po 7 latach leczenia, zrównać się całkowicie z krzywą OS dla ramienia chemioterapii, rozdział 2.3.1
E1	Dane z zakresu PFS	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-logistyczny	Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-normlany	Testowanie kolejnych najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, w przypadku dwustopniowego dopasowania z punktem odcięcia w 10. tygodniu, rozdział 2.3.2
E2			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model uogólniony gamma	
E3			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model Gompertza	
E4			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model log-logistyczny	Uwzględnienie dwustopniowego dopasowania z alternatywnym punktem odcięcia, tj. 37. tydzień, rozdział 2.3.2
E5			Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model wykładniczy	
F	Zdarzenia niepożądane	AEs z dowolnej przyczyny	AEs związane z leczeniem	W ramach analizy podstawowej, uwzględniono AEs, które wystąpiły z dowolnej przyczyny. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie AEs związanych z zastosowanym leczeniem, rozdział 2.4
G1	Wartości użyteczności	Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, uwzględnienie dekrementu związanego z wystąpieniem AEs	Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania KEYNOTE-590. Określenie wpływu uwzględnionych wartości użyteczności na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.5
G2			Nieuwzględnienie dekrementu dla AEs	
H1	Krzywa ToT		Model Weibulla w przypadku pembrolizumabu i 5-FU	Testowanie kolejnych najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.3
H2			Model wykładniczy w przypadku pembrolizumabu i 5-FU	



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H3		Model uogólniony gamma w przypadku pembrolizumabu i 5-FU (zarówno w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora) + krzywa Kaplana-Meiera dla cisplatyny (zarówno w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora)	Model Gompertza w przypadku pembrolizumabu i 5-FU	
I	Intensywność dawkowania leków stosowanych w I linii	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono intensywność dawkowania poszczególnych substancji, oszacowaną podstawie danych z badania KEYNOTE-590. W ramach analiz wrażliwości, testowano intensywność dawkowania na poziomie 100%, rozdział 2.6.1
J	Uwzględnienie kosztów leczenia II linii	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leków stosowanych w II linii. W ramach analiz wrażliwości, testowano ich koszt na poziomie 0 PLN, rozdział 2.6.1.3
K	Dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie	100% pacjentów stosuje pembrolizumab 400 mg dawkowany co 6 tygodni	W przypadku badania KEYNOTE-590 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie), rozdział 2.6.1.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
L	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia	Pembrolizumab + chemioterapia: 91% Chemioterapia: 76%	Pembrolizumab + chemioterapia: 100% Chemioterapia: 100%	W ramach analizy podstawowej, na podstawie danych z badania KEYNOTE-590 uwzględniono, że część pacjentów kwalifikuje się do II linii leczenia. W ramach analiz wrażliwości, testowano wariant, w którym uwzględniono, że 100% pacjentów kwalifikuje się do II linii leczenia, rozdział 2.6.1.3
M	Koszt opieki terminalnej	Tak	Nie	Ze względu na zdefiniowany na podstawie założeń koszt opieki paliatywnej, w analizie scenariuszowej testowano brak kosztów hospicjum, rozdział 2.6.6
N1.1	Schemat chemioterapii uwzględniony w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii	W ramach analizy podstawowej, zgodnie z projektem badania KEYNOTE-590 jako schemat chemioterapii uwzględniono jedynie cisplatynę + 5-FU. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wpływ innych schematów chemioterapii (schematy podane przez eksperta klinicznego), na uzyskiwane wyniki, rozdział 1.2
N1.2			Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs 5-FU + oksaliplatyna	
N1.3			Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs paklitaksel+ karboplatyna	
N1.4			Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs kapecytabina + oksaliplatyna	
N2			Porównanie pembrolizumab + FOLFOX (oksalipatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii	
N3			Porównanie pembrolizumab + XELOX (oksalipatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii	
N4			Ważony wynik: pembrolizumab + wszystkie możliwe schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii	

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ToT – czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

## 2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów



(występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe. W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 166 758 PLN/QALY).

W Tab. 40 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

**Tab. 40. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.**

Rozkład	Parametr
Normalny	Wiek, czas trwania AEs 3+ stopnia nasilenia
Log-normalny	Masa ciała i powierzchnia ciała
Wielowymiarowy rozkład normalny	Poszczególne parametry modeli parametrycznych uwzględnionych dla OS, PFS i ToT; współczynniki liniowych modeli mieszanych wykorzystane w celu oszacowania wartości użyteczności
Beta	Odsetek mężczyzn, częstość występowania AEs, intensywność dawkowania
Gamma	Dane kosztowe uwzględnione w modelu, tj. koszt podania leczenia, koszt substancji stosowanych w 2. linii leczenia, koszt monitorowania pacjentów, koszt testów PD-L1, koszt leczenia AEs,

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).

## 2.9 Walidacja modelu

### 2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY),



Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania samej chemioterapii skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu + chemioterapii, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionej technologii opcjonalnej krzywych OS, PFS i ToT uzyskanych dla wnioskowanej interwencji oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla pembrolizumabu + chemioterapii, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

## 2.9.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano pembrolizumab + chemioterapię stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów [AEK Keytruda 2021], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2021 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące połączenie pembrolizumabu z chemioterapią i dowodzące jego skuteczności. Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

Autorzy modelu, w celu zweryfikowania zasadności wybrania danego modelu parametrycznego do danych z zakresu OS, przeprowadzili przegląd badań długoterminowych, w których oceniano pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przetyku. Badania zidentyfikowane przez autorów modelu podsumowano w Tab. 41. Zidentyfikowane badania długoterminowe, potwierdzają zasadność uwzględnienia modelu log-normalnego (dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu) do ekstrapolacji danych z zakresu OS, tj. 5-letnie i 10-letnie przeżycie uzyskane w ramach ekstrapolacji, w przypadku ramienia chemioterapii wyniosło odpowiednio 4,8% i 1,7%, tj. pokrywa się z danymi raportowanymi w zidentyfikowanych badaniach.

**Tab. 41. Długoterminowe badania, w których uwzględniono pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przetyku.**

Badanie	Opis	Wyniki
Gavin 2012	Ogólnoeuropejskie badanie, w którym uwzględniono pacjentów z rakiem przetyku zdiagnozowanych w latach 1995-1999 i obserwowanych do 2003 roku. Badanie obejmowało 66 rejestrów nowotworowych prowadzonych w 24 krajach europejskich, w tym w Polsce.	5-letnie przeżycie w przypadku pacjentów z odległymi przerzutami: 3,8%
ACS 2020, Wu 2017	Pacjenci uwzględnieni w bazie danych SEER prowadzonej w Stanach zjednoczonych. Pacjenci zdiagnozowani w latach 2009-2015 oraz w latach 2010-2014 (badanie Wu 2017).	5-letnie przeżycie w przypadku pacjentów z odległymi przerzutami: 5%



Badanie	Opis	Wyniki
Wu 2016	Pacjenci uwzględnieni w bazie danych SEER prowadzonej w Stanach Zjednoczonych. Pacjenci zdiagnozowani w latach 1988-2012.	5-letnie przeżycie w przypadku pacjentów z przerzutami: 5,4% 10-letnie przeżycie w przypadku pacjentów z przerzutami: 3,5%
Tanaka 2010	Retrospektywne badanie jednośrodkowe przeprowadzone w Japonii. W badaniu uwzględniono 80 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku.	5-letnie przeżycie w przypadku pacjentów z odległymi przerzutami: 5%

SEER – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

### 2.9.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano dwie analizy, tj. NICE 2021 i CADTH 2021. W ramach analizy NICE 2021, wyniki raportowano dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1  $\geq 10$  (wnioskowana populacja). W CADTH 2021, wyniki przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji. Zarówno w przypadku analizy ekonomicznej NICE 2021 jak i analizy ekonomicznej CADTH 2021, wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią, ale wiąże się z przyrostem QALY, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2021 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii (również ICUR uzyskany po uwzględnieniu uwag komisji ERG, znajdował się poniżej progu).

W obu powyżej wymienionych analizach zastosowano model ekonomiczny, który wykorzystano również w ramach niniejszej analizy. W submisji złożonej do NICE, ERG (*Evidence Review Group*) nie wykryła żadnych błędów w strukturze modelu. Również komisja CADTH, nie wykryła błędów w strukturze modelu, które dotyczyłyby modelu analizowanego w ramach niniejszej analizy (komisja CADTH wykryła jedynie błędy w danych kosztowych oszacowanych przez autorów raportu dostarczonego do CADTH, natomiast w ramach niniejszej analizy samodzielnie oszacowano dane kosztowe ponoszone przez płatnika publicznego w Polsce). Komisja ERG zaakceptowała sposób ekstrapolacji danych z zakresu OS przyjęty przez autorów modelu. Komisja ERG uznała, że wartości użyteczności oszacowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, są częściej wykorzystywane w modelach, w których oceniane są choroby onkologiczne i, że ten zestaw użyteczności powinien zostać uwzględniony w ramach analizy podstawowej. Przy czym należy podkreślić, że komisja ERG nie skrytykowała jednoznacznie wykorzystania zestawu wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. W ramach niniejszej analizy, za autorami modelu, jako wariant podstawowy uwzględniono wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia. Pozostałe uwagi poruszone przez komisję ERG (schematy chemioterapii uwzględnione w ramieniu komparatora, koszt niwolumabu uwzględniony w II linii leczenia), nie dotyczą niniejszego wniosku. Komisja CADTH w ramach ograniczeń analizowanego modelu wymieniła konieczność ekstrapolacji

danych poza horyzont czasowy badania, powyższe ograniczenie uwzględniono również w ramach niniejszej analizy. Pozostałe ograniczenia przedstawione przez komisję CADTH, nie dotyczą niniejszego wniosku.









### 3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 43 i Tab. 44.





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



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





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







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

[REDACTED]

### 3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-590, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy.

W ramach niniejszej analizy jako podstawowy komparator dla pembrolizumabu uwzględniono chemioterapię opartą na cisplatynie + 5-FU. Powyższy komparator uwzględniono w badaniu KEYNOTE-590, które stanowiło główne źródło danych uwzględnionych w analizowanym modelu. W analizowanym modelu ekonomicznym, w zakresie możliwych komparatorów oprócz samej cisplatyny + 5-FU uwzględniono również ramię różnych schematów chemioterapii (ang. *blended chemotherapy*). Przy czym powyżej wymienione ramię sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. Ze względu na fakt, że autorzy modelu nie zidentyfikowali adekwatnych badań dla różnych schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, w zakresie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii uwzględniono dane raportowane dla ramienia cisplatyny + 5-FU w badaniu KEYNOTE-590. Ekspert kliniczny, wymienił, że w Polsce w I linii leczenia raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego, oprócz cisplatyny + 5-FU, stosowane są również inne schematy chemioterapii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono porównanie pembrolizumabu + inne schematy chemioterapii vs ramię *blended chemotherapy*. W modelu, w przypadku ramienia pembrolizumabu, uwzględniono każdy z następujących schematów: pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU, pembrolizumab + FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) i pembrolizumab + XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina). Pozostając w zgodności z badaniem KEYNOTE-590, jako podstawowy schemat chemioterapii przyjęto cisplatynę + 5-FU. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 3 oddzielne scenariusze w ramach których porównano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z każdym możliwym schematem chemioterapii, tj. cisplatyna + 5-FU, schemat FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) i schemat XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) względem komparatora zdefiniowanego jako mieszane schematy chemioterapii (ang. *blended chemotherapy*).

- W przypadku schematów stosowanych w ramach ramienia mieszanych schematów chemioterapii (I linia leczenia), w wytycznych NCCN 2021, podano ich różne schematy dawkowania. W ramach niniejszej analizy uwzględniano konserwatywnie wyższe dawki (tak, aby w ramieniu interwencji, w przypadku której pacjenci dłużej stosują I linię leczenia, naliczyć wyższe koszty). W przypadku schematów uwzględnionych w ramach II linii leczenia, dla których dostępnych było kilka alternatywnych metod

dawkowania, w analizie uwzględniano konserwatywnie niższe dawki (tak, aby obniżyć koszty leczenia w ramieniu komparatora, tj. więcej pacjentów z ramienia komparatora ma progresję i przechodzi do II linii leczenia).

- W przypadku schematów z udziałem cisplatyny, czas trwania terapii cisplatyną ograniczono do 6 cyklu (zgodnie z dawkowaniem zastosowanym w badaniu KEYNOTE-590). Spośród wszystkich dostępnych w Polsce związków platyn (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna), cisplatyna należy do najbardziej nefrotoksycznych leków cytotoksycznych [Ekiert 2012]. Ograniczenia odnośnie do czasu trwania terapii nie uwzględniono w przypadku oksaliplatyny. W wytycznych NCCN 2021, w przypadku oksaliplatyny podano, że maksymalny czas trwania terapii oksaliplatyną stosowaną w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 6 cykli (w przypadku połączenia z kapecytabiną) i 9 cykli (w przypadku połączenia z 5-FU). Powyższe ograniczenia wymieniono jedynie w przypadku schematów stosowanych w połączeniu z pembrolizumabem. W przypadku stosowania samej chemioterapii, tj. schematu XELOX (oksalipatyna + kapecytabina) lub schematu FOLFOX (oksalipatyna + 5-FU), w wytycznych NCCN 2021, nie podano żadnych ograniczeń odnośnie do czasu trwania terapii. Również w analizowanym modelu ekonomicznym, autorzy nie uwzględnili możliwości zastosowania ograniczenia czasu trwania leczenia oksaliplatyną stosowaną w ramach ramienia *blended chemotherapy*. W związku z powyższym ograniczenie dotyczące czasu terapii oksaliplatyną, możliwe było tylko do uwzględnienia w przypadku ramienia pembrolizumabu i skutkowałoby obniżeniem kosztów leczenia w ramieniu wnioskowanej interwencji (przy czym należy podkreślić, że zastosowanie ograniczenia dotyczącego czasu trwania terapii oksaliplatyną w ramieniu pembrolizumabu ma znikomy wpływ na ostateczną wartość ICUR, tj. w wyniku zastosowania ograniczenia wartość ICUR ulega obniżeniu o <1%). W ramach niniejszej analizy, przyjęto konserwatywne założenie, że związki platyny inne niż cisplatyna (ze względu na niższą nefrotoksyczność), stosowane są bez żadnych ograniczeń czasowych zarówno w ramieniu pembrolizumabu jak i w ramieniu komparatora rozumianego jako chemioterapie mieszane.
- Autorzy w modelu uwzględnili w II linii monoterapię 5-FU, irynotekaniem i oksaliplatyną. Ekspert kliniczny podał, że oksaliplatyna i irynotekan w Polsce są stosowane w skojarzeniu z 5-FU. Czas trwania leczenia w II linii przyjęto za autorami modelu na podstawie informacji raportowanych w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku schematów złożonych, tj. irynotekan + 5-FU i FOLFOX (oksalipatyna + 5FU), ze względu na brak adekwatnych danych, czas trwania leczenia powyżej wymienionymi schematami przyjęto na takim samym poziomie, odpowiednio jak dla monoterapii irynotekaniem i monoterapii oksaliplatyną.
  - W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu. W przypadku badania KEYNOTE-590 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg



podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie).

- W analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-590. W analizie wykorzystano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. Głównym ograniczeniem wykorzystania podejścia opartego na wartościach użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta jest fakt, że rekordów zmierzonych w ciągu 360 dni od daty cenzurowania danych z zakresu przeżycia całkowitego, nie można przypisać do kategorii czasu do zgonu ze względu na niepewną datę zgonu pacjenta. Jednak należy podkreślić, że w przypadku daty odcięcia danych: 2 lipca 2020 r., 571 z 749 pacjentów (76,2%) miało znaną datę zgonu (populacja ITT). Spośród wszystkich 5 744 pomiarów EQ-5D-5L tylko 318 (5,54%) miało nieznaną kategorię czasu do śmierci. W związku z powyższym, niepewność co do wartości użyteczności z powodu nieznanych dat zgonu jest stosunkowo niska. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano zestaw wartości użyteczności wyznaczonych w oparciu o stan zdrowia pacjenta.
- W modelu zaimplementowano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem zestawu użyteczności dla pacjentów z Anglii. Ze względu na brak możliwości samodzielnego oszacowania wartości użyteczności [z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności (ang. *value set*)], w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości oszacowane dla pacjentów z Anglii.
- W modelu założono, że tylko początkowe terapie (terapię stosowane w I linii leczenia) mają wpływ na otrzymywane wyniki kliniczne. Kolejne terapie (II linii leczenia) nie wpływają na skuteczność leczenia lub jakość życia (tj. nie modelowano oddzielnie skuteczności leczenia kolejnych linii) i zostały uwzględnione jedynie w celu dokładnego oszacowania kosztów terapii analizowanymi substancjami. Ponadto należy podkreślić, że wpływ kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite pacjentów został uwzględniony w ramach krzywych OS z badania KEYNOTE-590, w którym pacjenci po progresji choroby otrzymywali kolejne linie leczenia.
- W przypadku kosztów monitorowania I linii leczenia, zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym (pembrolizumab) jak i samej chemioterapii, przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony w oparciu o dane raportowane we wnioskowanym PL), przy czym należy podkreślić, że koszty monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym jak i poza programem lekowym nie powinny się różnić, tj. pacjenci najprawdopodobniej podlegają takim samym badaniom.
- W przypadku tomografii komputerowej wykonywanej po progresji choroby, ankietowany ekspert kliniczny, podał, że po II linii leczenia pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej. W modelu nie było możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia po progresji choroby dla pacjentów

stosujących aktywne leczenie w II linii i dla pacjentów, którzy nie stosują leczenia w II linii. W związku z powyższym, konserwatywnie, założono, że po progresji choroby pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej (założenie, przyczyniające się do redukcji kosztów w ramieniu komparatora, ponieważ więcej pacjentów z ramienia komparatora przechodzi do stanu po progresji choroby).

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (katalog chemioterapii), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome. W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej bytyby zbliżone, dlatego odstępiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

## 5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

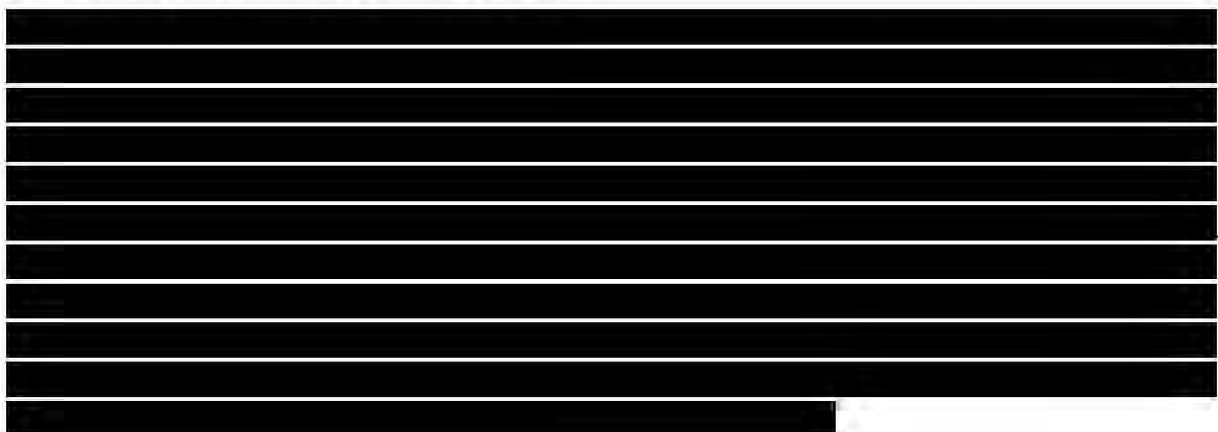
Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

Zgodnie z zapisami ChPL [ChPL Keytruda], w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidyny.



W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano dwie analizy, tj. NICE 2021 i CADTH 2021. W ramach analizy NICE 2021, wyniki raportowano dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1  $\geq 10$  (wnioskowana populacja). W CADTH 2021, wyniki przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji. Zarówno w przypadku analizy ekonomicznej NICE 2021 jak i analizy ekonomicznej CADTH 2021, wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią, ale wiąże się z przyrostem QALY, co jest tożsame z wnioskami płynące z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2021 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii (również ICUR uzyskany po uwzględnieniu uwag komisji ERG, znajdował się poniżej progu).





[REDACTED]

## 6 Wnioski końcowe

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona pembrolizumab + chemioterapia jest obiecującą terapią stosowaną w linii leczenia raka przetyku i gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego. Wyniki pochodzące z badania bezpośrednio porównującego pembrolizumab + chemioterapię z samą chemioterapią wykazały wyższość pembrolizumabu + chemioterapii (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji) względem samej chemioterapii (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). Aktualnie w Polsce, pacjenci z rakiem przetyku czy też gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego leczeni są samą chemioterapią. Refundacja pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, poszerzyłaby opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów i umożliwiłaby im dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii.

Analiza wykazała, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest

[REDACTED]

# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z rakiem przełyku czy też rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej, tj. w trakcie przeglądu abstraktów pomijano badania, które dotyczyły wyłącznie populacji azjatyckiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 45.

**Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 04.11.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Esophageal Neoplasms [MeSH Terms]	54 192
#2	Esophageal Neoplasm [tw]	245
#3	Esophagus Neoplasm [tw]	8
#4	Esophagus Cancer [tw]	625
#5	Esophageal Cancer [tw]	22 196
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	60 317
#7	Euroqol[Text Word]	6 756
#8	EQ-5D[Text Word]	9 937
#9	#7 OR #8	12 949
#10	#6 AND #9	21

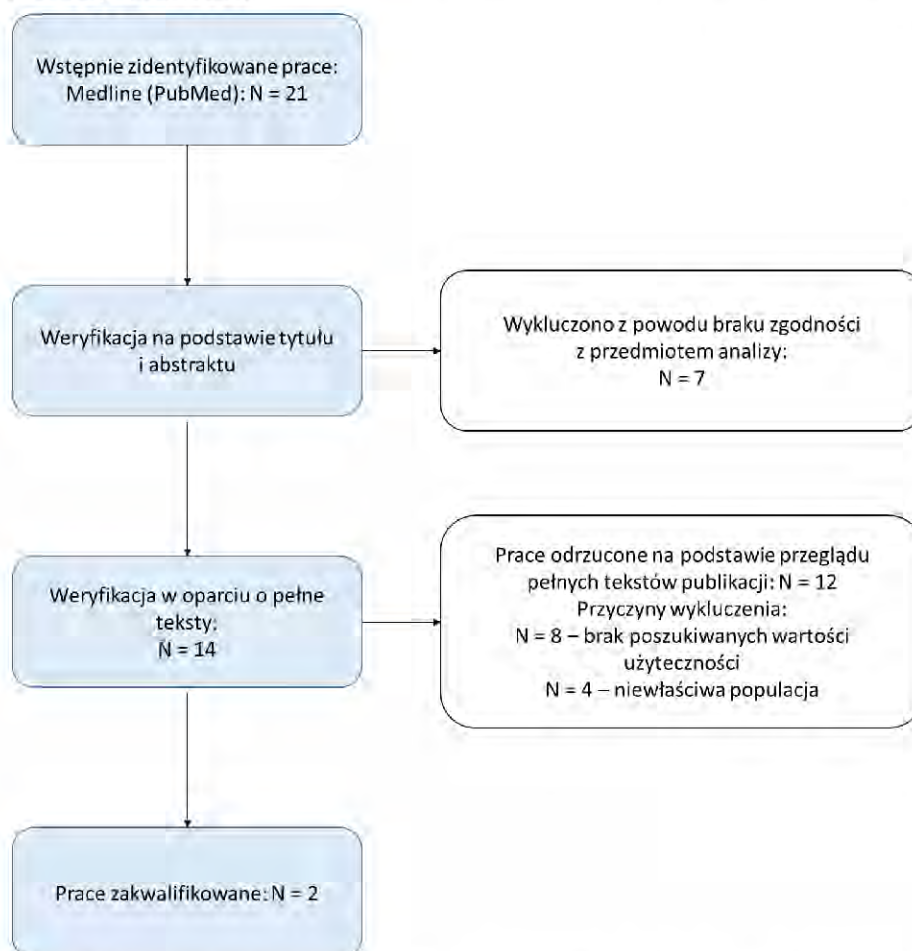
## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono dwa badania.



Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 22.

**Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W Tab. 46 oraz Tab. 47 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

**Tab. 46. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Doherty 2018	Doherty MK, Leung Y, Su J, Naik H, Patel D, Eng L, Kong QQ, Mohsin F, Brown MC, Espin-Garcia O, Vennettilli A, Renouf DJ, Faluyi OO, Knox JJ, MacKay H, Wong R, Howell D, Mittmann N, Darling GE, Cella D, Xu W, Liu G. Health utility scores from EQ-5D and health-related quality of life in patients with esophageal cancer: a real-world cross-sectional study. <i>Dis Esophagus</i> . 2018 Dec 1;31(12).
Marguet 2021	Marguet S, Adenis A, Delaine-Clisant S, Penel N, Bonastre J. Cost-Utility Analysis of Continuation Versus Discontinuation of First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous-Cell Esophageal Cancer: Economic Evaluation Alongside the E-DIS Trial. <i>Value Health</i> . 2021 May;24(5):676-682.

**Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Adenis 2021	Adenis A, Kulkarni AS, Giroto GC, de la Fouchardiere C, Senellart H, van Laarhoven HWM, Mansoor W, Al-Rajabi R, Norquist J, Amonkar M, Suryawanshi S, Bhagia P, Metges JP. Impact of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced Esophageal Cancer on Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-181. J Clin Oncol. 2021 Nov 3;JCO2100601.	Niewłaściwa populacja. W badaniu oceniano 2. linię leczenia raka przełyku czy też gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci stosujący 1. linię leczenia.
Ajani 2007	Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Awad L, Van Cutsem E; V-325 Study Group. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3210-6.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu wyników kwestionariusza EQ-5D nie raportowano w formie wartości użyteczności/indeksu użyteczności.
Al-Batran 2016	Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov ON, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Muro K, Liepa AM, Chandrawansa K, Emig M, Ohtsu A, Wilke H. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):673-9.	Niewłaściwa populacja. W badaniu oceniano 2. linię leczenia raka połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci stosujący 1. linię leczenia.
Bulamu 2019	Bulamu NB, Chen G, Ratcliffe J, Schloite A, Bright T, Watson DI. Health-Related Quality of Life Associated with Barrett's Esophagus and Cancer. World J Surg. 2019 Jun;43(6):1554-1562.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano ogólne wartości użyteczności, m.in. ogólną wartość użyteczności dla pacjentów z rakiem gruczołowym przełyku.
Carter 2015	Carter GC, King DT, Hess LM, Mitchell SA, Taipale KL, Kiiskinen U, Rajan N, Novick D, Liepa AM. Health state utility values associated with advanced gastric, oesophageal, or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review. J Med Econ. 2015;18(11):954-66.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W ramach przeglądu Carter 2015, nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano poszukiwane wartości użyteczności.



Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Meads 2016	Meads DM, Marshall A, Hulme CT, Dunn JA, Ford HE. The Cost Effectiveness of Docetaxel and Active Symptom Control versus Active Symptom Control Alone for Refractory Oesophagogastric Adenocarcinoma: Economic Analysis of the COUGAR-02 Trial. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Jan;34(1):33-42.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano użyteczności w zależności od tygodnia leczenia, brak wyszczególnionych wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (progresja vs brak progresji) czy też czasu do zgonu pacjenta.
Mudge 2018	Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, Isenring EA, Smith L, Jamieson GG; Australian Immunonutrition Study Group. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. <i>Br J Surg</i> . 2018 Sep;105(10):1262-1272.	Brak wartości użyteczności. W badaniu nie raportowano żadnych wartości użyteczności oszacowanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D.
Russell 2013	Russell IT, Edwards RT, Gliddon AE, Ingledew DK, Russell D, Whitaker R, Yeo ST, Attwood SE, Barr H, Nanthakumaran S, Park KG. Cancer of Oesophagus or Gastricus - New Assessment of Technology of Endosonography (COGNATE): report of pragmatic randomised trial. <i>Health Technol Assess</i> . 2013 Sep;17(39):1-170.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Shenfine 2009	Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2009 Jul;104(7):1674-85.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu oceniano jakość życia pacjentów, m.in. wykorzystując do tego kwestionariusz EQ-5D, przy czym wyników nie raportowano w formie wartości użyteczności/indeksu użyteczności.
Silvers 2014	Silvers MA, Savva J, Huggins CE, Truby H, Haines T. Potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: a pilot randomised trial. <i>Support Care Cancer</i> . 2014 Nov;22(11):3035-44.	Niewłaściwa populacja. Większość pacjentów uwzględnionych w badaniu miała raka żołądka. Ponadto brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Wang 2020	Wang Y, Shi J, Du L, Huang H, Wang L, Zhu J, Li H, Bai Y, Liao X, Mao A, Liu G, Ren J, Sun X, Gong J, Zhou Q, Mai L, Zhu L, Xing X, Liu Y, Ren Y, Song B, Lan L, Zhou J, Lou P, Sun X, Qi X, Wu S, Wei W, Zhang K, Dai M, Chen W, He J. Health-related quality of life in patients with esophageal cancer or precancerous lesions assessed by EQ-5D: A multicenter cross-sectional study. <i>Thorac Cancer</i> . 2020 Apr;11(4):1076-1089.	Niewłaściwa populacja. W badaniu uwzględniono jedynie populację azjatycką, tj. pacjenci z Chin. Ponadto brak poszukiwanych wartości użyteczności.



Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Wildi 2004	Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, Wallace MB. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. Am J Gastroenterol. 2004 Jun;99(6):1044-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano wartości użyteczności w zależności od stadium nowotworu czy też stopnia zaawansowania dysfagii.

## Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano dwie prace, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. W obu pracach wartości użyteczności raportowano w zależności od stanu zdrowia pacjentów, tj. brak progresji choroby i progresja choroby. Nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu pacjenta. W badaniu Marguet 2021 uwzględniono jedynie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku. W publikacji zaznaczono, że badanie zostało przeprowadzonej w populacji pacjentów kwalifikujących się do 1. linii leczenia. Natomiast w badaniu Doherty 2018 uwzględniono zarówno pacjentów z rakiem przełyku jak i rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, przy czym w publikacji nie zaznaczono czy do badania włączano pacjentów kwalifikujących się do 1. czy też do kolejnych linii leczenia.

W Tab. 48 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

**Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.**

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Doherty 2018	W badaniu uwzględniono pacjentów z rakiem przełyku oraz rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, leczonych w latach 2011-2014 w ośrodku w Kanadzie. Jakość życia oceniano łącznie u 199 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Bez progresji: 0,80 [w badaniu nie raportowano wartości użyteczności dla stanu określonego jako brak progresji, przy czym raportowano wartości użyteczności dla stanu określonego jako: nadzór (ang. <i>surveillance</i> ), który zdefiniowano jako > 6 miesięcy od ostatecznego leczenia bez nawrotu lub progresji choroby] Progresja choroby: 0,78
Marguet 2021	Analiza ekonomiczna, w której oceniano kontynuację oraz przerwanie 1. linii leczenia pacjentów z przerzutowym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Jako pierwszą linię leczenia uwzględniono schemat chemioterapii oparty na platynie i fluoroacylu.	Pacjenci kontynuujący leczenie chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez progresji: 0,75</li> <li>• Progresja choroby: 0,67</li> </ul> Pacjenci przerywający leczenie chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez progresji: 0,83</li> <li>• Progresja choroby: 0,73</li> </ul>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu E-DIS (badanie opisane w Marguet 2021), w którym oceniano dwa powyżej wymienione schematy leczenia (tj. kontynuacje i przerwanie leczenia). W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ . Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (tj. w populacji pacjentów bez ograniczenia do wyniku PD-L1  $\geq 10$ , przeglądu nie ograniczano co do wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 49, Tab. 50).

**Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.11.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab [Supplementary Concept]	2 781
#2	pembrolizumab [tw]	6 266



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	SCH-900475 [tw]	2
#4	Keytruda [tw]	97
#5	MK-3475 [tw]	52
#6	lambrolizumab [tw]	23
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 292
#8	Economics[MeSH Terms]	631 377
#9	Economic*[tw]	732 680
#10	cost*[tw]	787 527
#11	#8 OR #9 OR #10	1 461 773
#12	#7 AND #11	306

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 08.11.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	2 075
#2	SCH-900475	5
#3	Keytruda	134
#4	MK-3475	372
#5	lambrolizumab	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 081
#7	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	13 218
#8	Economic*	34 777
#9	Cost*	89 360
#10	#7 OR #8 OR #9	102 763
#11	#6 AND #10	121

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 427 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym, w celu identyfikacji analiz ekonomicznych, w których oceniano pembrolizumab + chemioterapię stosowane w I linii leczenia raka przelyku lub gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego, przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj. (poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim):

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);

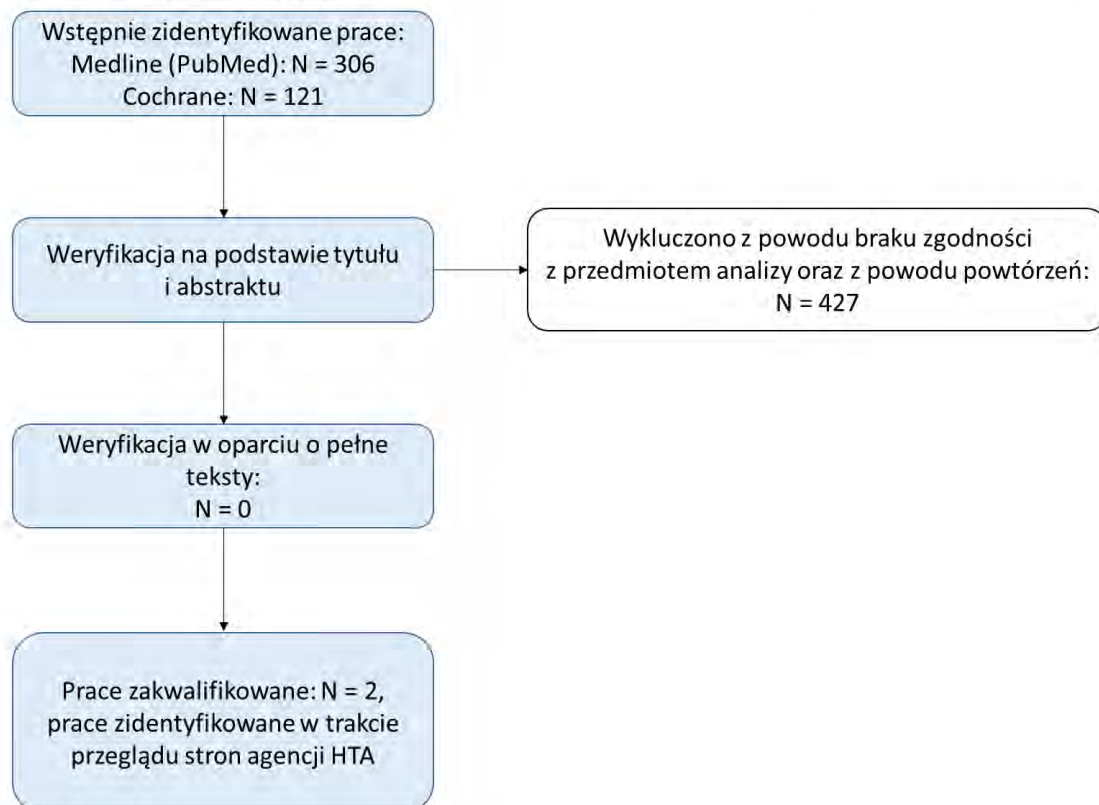
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

Na stronie brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej agencji CADTH, zidentyfikowano dokumenty, przygotowane dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, ocenianego we wnioskowanym wskazaniu (w tym opis analizy ekonomicznej) [NICE 2021, CADTH 2021]. Dodatkowo na stronie szkockiej agencji (SMC) zidentyfikowano informacje o przygotowanej ocenie, na chwilę obecną nie określono szacunkowej daty jej publikacji [SMC 2021]. Na pozostałych stronach nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych. Podsumowując, w toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 23.

**Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W Tab. 51 zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.



**Tab. 51. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
NICE 2021	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta737">https://www.nice.org.uk/guidance/ta737</a> , dostęp online: 2021.11.10
CADTH 2021	<a href="https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1">https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1</a> , dostęp online: 2021.11.10

## Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano dwie analizy, tj. NICE 2021 i CADTH 2021. W ramach analizy NICE 2021, wyniki raportowano dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1  $\geq 10$  (wnioskowana populacja). W CADTH 2021, wyniki przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji. W obu powyżej wymienionych analizach zastosowano model ekonomiczny, który wykorzystano również w ramach niniejszej analizy. Zarówno w przypadku analizy ekonomicznej NICE 2021 jak i analizy ekonomicznej CADTH 2021, wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią, ale wiąże się z przyrostem QALY. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2021 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii (również ICUR uzyskany po uwzględnieniu uwag komisji ERG, znajdował się poniżej progu – dane liczbowe oszacowane przez komisje ERG ukryto w dokumentach).

W Tab. 52 omówiono szczegółowe wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

**Tab. 52. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	NICE 2021	CADTH 2021
Wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ .	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób.
Kraj	Wielka Brytania	Kanada
Porównanie	Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia Chemioterapia zdefiniowana jako cisplatyna + 5-FU	Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia Chemioterapia zdefiniowana jako cisplatyna + 5-FU oraz dodatkowo wyniki dla porównania z różnymi innymi schematami chemioterapii (uwzględnienie dodatkowych schematów względem cisplatyny + 5-FU)
Perspektywa	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii	Płatnika publicznego w Kanadzie



Parametr	NICE 2021	CADTH 2021
Źródło danych klinicznych	Badanie KEYNOTE-590	Badanie KEYNOTE-590
Stany wyróżnione w modelu	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie KEYNOTE-590, użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta	Badanie KEYNOTE-590
Horyzont obserwacji	Dożywotni	Dożywotni
Długość cyklu	1 tydzień	1 tydzień
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności: 50 000 £/QALY <b>Wyniki dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 <math>\geq</math>10</b> Różnica kosztów: -30 296 £ Różnica QALY: 0,88 ICER: 34 440 £/QALY	Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY <b>vs chemioterapia zdefiniowana jako cisplatyna + 5FU</b> ICER: 170 819 \$/QALY Brak wyników dla porównania z różnymi schematami chemioterapii.

CADTH – *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*.


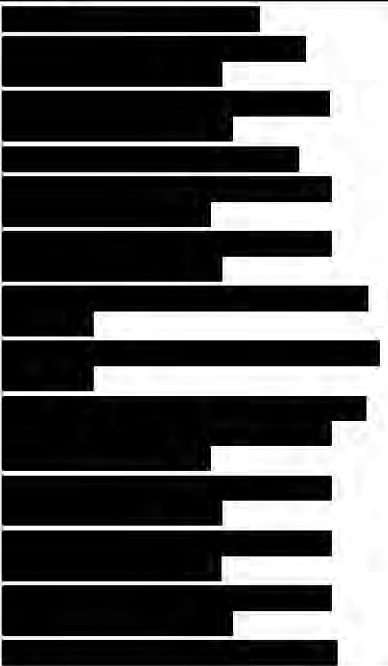
## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 53. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywni, 25 lat	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Korekta połowy cyklu	Tak	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.2
Populacja	Pacjenci z PD-L1 $\geq 10$	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego PL, rozdział 1.3
Komparator	Cisplatyna + 5-FU	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Główny komparator przyjęty zgodnie z projektem badania KEYNOTE-590, w ramach analizy wrażliwości testowano inne schematy chemioterapii wymienione przez eksperta klinicznego, rozdział 1.2
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
Wiek [lata]	60,8	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie KEYNOTE-590, pacjenci z ośrodków zlokalizowanych w Europie, rozdział 1.3
Waga [kg]	68,39		
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,79		
Odsetek mężczyzn [%]	71,9%		
<b>Parametry dotyczące skuteczności leczenia</b>			
Typ modelu	Model PSM, w którym uwzględniono 3 stany zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak progresji choroby (PF);</li> <li>• progresja choroby (PD);</li> <li>• zgon.</li> </ul>	Nie	Najczęściej stosowany model we wskazaniach onkologicznych, rozdział 2.2
Krzywe parametryczne	<b>Pembrolizumab + chemioterapia</b> OS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-normalny PFS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-logistyczny ToT: model uogólniony gamma dla pembrolizumabu i 5-FU oraz krzywa Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590 dla cisplatyny <b>Chemioterapia</b> OS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-normalny	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości (w PSA testowano parametry poszczególnych krzywych)	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych wg NICE DSU, rozdział 2.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	PFS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odjęcia w 10. tygodniu, model log-logistyczny ToT: model uogólniony gamma 5-FU oraz krzywa Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590 dla cisplatyny		
<b>Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</b>			
Rodzaj AEs uwzględnionych w analizie	Zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia. AEs, które wystąpiły z dowolnej przyczyny.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane z badanie KEYNOTE-590, rozdział 2.4
Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych [tygodnie]	AEs z dowolnej przyczyny: 8,24 AEs związane z leczeniem: 8,05	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	
<b>Wartości użyteczności</b>			
Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 360</math> : 0,855</li> <li>(180, 360): 0,814</li> <li>(90, 180): 0,748</li> <li>(30, 90): 0,647</li> <li>&lt;30: 0,499</li> </ul>	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania KEYNOTE-590, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L, rozdział 2.5.1
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3+ stopnia nasilenia: -0,036</li> <li>Średni spadek użyteczności /pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab + chemioterapia: 0,0078</li> <li>chemioterapia: 0,0075</li> </ul> </li> </ul>	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
Uwzględnienie intensywności dawkowania leków stosowanych w I linii	Tak	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane uwzględnione na podstawie wyników badania KEYNOTE-590, rozdział 2.6.1
Koszt i dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie [redacted] [redacted] Powyżej podano koszt za cykl terapii	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni	Dawkowanie przyjęte na podstawie informacji raportowanych w ChPL Keytruda, koszt [redacted] [redacted] [redacted] [redacted], rozdział 2.6.1.1
Intensywność dawkowania pembrolizumabu + cisplatyna + 5-FU	Pembrolizumab: 93,4% Cisplatyna: 58,2% 5-FU: 71,8%	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji z badania KEYNOTE-590, rozdział 2.6.1.1
Intensywność dawkowania cisplatyny i 5-FU w ramieniu komparatora	Cisplatyna: 65,2% 5-FU: 76,9%	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji z badania KEYNOTE-590, rozdział 2.6.1.2 i 0
Koszt i dawkowanie cisplatyny + 5-FU	Dawkowanie: cisplatyna w dawce 80 mg/m <sup>2</sup> i 5-FU w dawce 800 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-5, co 3 tygodnie	Nie	Dawkowanie na podstawie badania KEYNOTE-590, koszt na podstawie danych NFZ, rozdział 2.6.1.2



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	<p>Cisplatyna stosowana w ramieniu interwencji: 41,91 PLN</p> <p>Cisplatyna stosowana w ramieniu komparatora: 46,95 PLN</p> <p>5-FU stosowany w ramieniu interwencji: 69,35 PLN</p> <p>5-FU stosowany w ramieniu komparatora: 74,27 PLN</p> <p>Powyżej podano koszt za cykl terapii</p>		
Udział schematów uwzględnionych w ramach ramienia mieszanej chemioterapii		Nie	Dane podane przez eksperta klinicznego, rozdział 1.2
Dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach ramienia mieszanej chemioterapii	<p><b>Paklitaksel + karboplatyna:</b> paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, dawkowanie co 3 tygodnie.</p> <p><b>FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU):</b> oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU w dawce 1200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie;</p> <p><b>XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina):</b> oksaliplatyna w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> i kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie.</p>	Nie	Dane z wytycznych NCCN 2021, rozdział 2.6.1.3
Koszt schematów uwzględnionych w ramach ramienia mieszanej chemioterapii		Nie	Koszt wyznaczony w oparciu o dane NFZ z uwzględnieniem intensywności dawkowania z badania KEYNOTE-590, tj. w przypadku platyn przyjęto taką samą intensywność dawkowania jak dla cisplatyny, natomiast w przypadku paklitakselu i kapecytabiny przyjęto taką samą intensywność dawkowania jak dla 5-FU, rozdział 2.6.1.3
Uwzględnienie kosztów II linii leczenia	Tak	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.6.1.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia	Jednorazowy koszt [REDACTED] [REDACTED]	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie wyników ankiety i danych NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, rozdział 2.6.1.2
Koszt testów PD-L1	Koszt testów PD-L1: 2 108,11 PLN [REDACTED] [REDACTED]	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 177/2021/DSOZ i badaniu KEYNOTE-590, rozdział 2.6.3
Koszty podania leków	Koszt podania leków: [REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED]	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie wyników ankiety, zarządzenia 190/2021/DGL i zarządzenia 72/2021/DGL, rozdział 2.6.4
Koszty monitorowania stanu przed progresją choroby	Tygodniowy koszt: 64,58 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie wyników ankiety, zarządzenia 129/2021/DSOZ i zarządzenia 182/2019/DSOZ, rozdział 2.6.5
Koszt monitorowania stanu po progresji choroby	Tygodniowy koszt: 9,38 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 roku i zarządzenia 74/2018/DSOZ, rozdział 2.6.6
Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum: 5 551,44 PLN	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości i w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 72/2021/DGL i 177/2021/DSOZ, obwieszczeniu MZ i badaniu KEYNOTE-590, rozdział 2.6.7
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU: 4 112,92 PLN Cisplatyna + 5-FU: 3 817,01 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 72/2021/DGL i 177/2021/DSOZ, obwieszczeniu MZ i badaniu KEYNOTE-590, rozdział 2.6.7

5-FU – 5-fluoroacyl; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); [REDACTED] ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią względem samej chemioterapii. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, a następnie podpięto w arkuszach „DrugCosts”, „AEs”, „HCRU”, „PF\_PD\_Costs” i „SubsqTrtCost”.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem niebieskim):
  - „Intro” – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu;
  - „Model Settings” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. analizowana populacja, waluta, horyzont czasowy, stopy dyskontowania, analizowane interwencje i technologie opcjonalne, źródła danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, analizowane kategorie kosztów, uwzględnienie korekty cykli;
- arkusze wynikowe:
  - „Results” – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
  - „SA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
  - „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
  - „OWSA” – arkusz z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości, wykres tornado.
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem granatowym):
  - „Dane kosztowe” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
  - „Dane NFZ” – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN – refundacja apteczna;
  - „TTE\_Pem\_5FU\_CIS”, „TTE\_5FU\_CIS”, „TTE\_Graphs” – arkusze, w którym definiowane są dane kliniczne, tj. modele parametryczne dopasowane do poszczególnych analizowanych krzywych Kaplana-Meiera, tj. OS, PFS i ToT;



- „AEs” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu interwencji i komparatora + dane kosztowe;
- „Utilities” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
- „DrugCosts”, „HCRU”, „PF\_PD\_Costs”, „SubsqTrtCost” – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;
- „Life Table” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej.
- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem żółtym):
  - „Parameters” – arkusz z podsumowaniem wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu;
  - „PF\_Pem\_5FU\_CIS”, „PF\_5FU\_CIS”, „PF\_BlendChemo” – silniki dla poszczególnych ramion leczenia uwzględnionych w modelu;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem żółtym):
  - „TTE\_Inputs” – podsumowanie parametrów poszczególnych krzywych parametrycznych uwzględnionych w modelu;
  - „TTE\_AIC-BIC” – podsumowanie wartości statystyk AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych;
  - „KM” – arkusz z podsumowaniem danych z zakresu krzywych Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590;
  - „WaningEffect” – arkusz z danymi wykorzystywanymi w ramach analizy wrażliwości – analiza, w której uwzględniono efekt słabnących korzyści terapeutycznych;
  - „List” – arkusz z podsumowaniem list uwzględnionych w modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce C4 w arkuszu „PSA” należy podać liczbę iteracji (maksymalnie 10000). Czas takiej analizy to kilka minut.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run SA*) umieszczono w arkuszu „SA”. Czas trwania takiej analizy to kilka minut.

# Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

## Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących leczenia raka przetyku miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami oraz gruczolaka połączenia przetykowo-żołądkowego typu I wg. Siewerta. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet [BIA Keytruda 2021].

## Metodyka

Ankieta w formie pliku Word przestano do jednego eksperta klinicznego.

## Wyniki

### Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia

Schematy stosowane w I linii leczenia	Odsetek pacjentów [%]
Cisplatyna + 5-FU	■
Paklitaksel + karboplatyna	■
Oksaliplatyna + 5-FU	■
Inne schematy (prosimy wymienić jakie i podać % pacjentów)	
XELOX	■
SUMA	■

### Schematy chemioterapii stosowane w II linii leczenia

Schematy stosowane w II linii leczenia, po progresji leczenia pembrolizumabem + chemioterapią lub samą chemioterapią	Schemat zastosowany w I linii leczenia	
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia
Cisplatyna	■	■
Docetaksel	■	■
5-FU (łącznie z irynotekaniem lub oksaliplatyną)	■	■
Irynotekan	■	■
Oksaliplatyna	■	■
Paklitaksel	■	■
SUMA	■	■
Uwagi	■	■

## Warunki podawania chemioterapii w Polsce

Rodzaj	Odsetek chorych, którym chemioterapia podawana jest w ramach wizyty ambulatoryjnej [%]
Chemioterapia w I linii leczenia	80%
Chemioterapia w II linii leczenia	100%

## Monitorowanie pacjentów przed i po progresji choroby

Kategoria	Częstość wykorzystania poszczególnych pozycji	
	Przed progresją choroby	Po progresji choroby
Tomografia komputerowa	Co 3 miesiące w toku leczenia 1-2 linii	Brak po 2 linii leczenia
Wizyty u specjalisty onkologa	Co 2-3 tygodnie	1x na 2 miesiące
Inne kategorie (prosimy wymienić jakie i podać częstość wykorzystania)		
-	-	-

## Pacjenci z rakiem przełyku miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami – liczebność populacji docelowej

Opis populacji	Odsetek [%] (źródło)	Liczba pacjentów [sposób kalkulacji]	Weryfikacja danych literaturowych
Liczba nowych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15)/rok	Liczba nowych przypadków w 2018 roku, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów	1 468	-
Pacjenci z rakiem miejscowo-zaawansowanym	32% (dane oszacowane na podstawie populacji ze Stanów Zjednoczonych <sup>3</sup> )	465 [32% * 1 468]	Ekspert zaakceptował
Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem miejscowo-zaawansowanym	68% (dane oszacowane na podstawie populacji z Wielkiej Brytanii <sup>4</sup> )	314 [68% * 465]	Ekspert zaakceptował
Pacjenci z przerzutami odległymi	41% (dane oszacowane na podstawie populacji ze Stanów Zjednoczonych <sup>3</sup> )	607 [41% * 1 468]	Ekspert zaakceptował

<sup>3</sup> Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S289-S297.

Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-5606.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33.

<sup>4</sup> <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One>



Opis populacji	Odsetek [%] (źródło)	Liczba pacjentów [sposób kalkulacji]	Weryfikacja danych literaturowych
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia chemioterapią	<b>55%</b> (dane oszacowane na podstawie populacji z Wielkiej Brytanii <sup>5</sup> )	<b>511</b> [55%*(314 + 607)]	Ekspert zaakceptował

**Pacjenci z gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego typu I wg. Siewerta – liczebność populacji docelowej**

Opis populacji	Odsetek [%] (źródło)	Liczba pacjentów [sposób kalkulacji]	Weryfikacja danych literaturowych
Liczba nowych przypadków raka żołądka (ICD-10: C16)/rok	Liczba nowych przypadków w 2018 roku, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów	<b>5 106</b>	-
Pacjenci z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu	<b>10%</b> (dane z GLOBOCAN 2018 <sup>7</sup> )	<b>535</b> [10% * 5 106]	Za niska wartość, proszę spojrzeć na odsetki w badaniach z leczeniem okołoperacyjnym - przypuszczam że jest to 25-30%
Pacjenci z typem gruczolakoraka	<b>90%</b> (publikacja Buas 2013 <sup>8</sup> )	<b>481</b> [90% * 535]	Tu dałbym 100%, nie gruczolakoraki są raportowane z innym ICD10
Pacjenci z gruczolakorakiem HER-2 ujemnym	<b>67%</b> (publikacja Siebenhüner 2021 <sup>9</sup> )	<b>323</b> [67% * 481]	Ekspert zaakceptował

<sup>5</sup> <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-Three>

<sup>7</sup> Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020 Sep;69(9):1564-1571.

<sup>8</sup> Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. Semin Radiat Oncol. 2013;23(1):3-9.

<sup>9</sup> Siebenhüner AR, De Dosso S, Helbling D, Astaras C, Szturz P, Moosmann P, Pederiva S, Winder T, Von Burg P, Borner M. Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and a Future Outlook for

Opis populacji	Odsetek [%] (źródło)	Liczba pacjentów [sposób kalkulacji]	Weryfikacja danych literaturowych
Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby (stadium IV)	38% (publikacja Zhang 2020 <sup>10</sup> i Bernards 2013 <sup>11</sup> )	123 [38% * 323]	Ekspert zaakceptował
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia chemioterapią	39% (dane oszacowane na podstawie populacji z Wielkiej Brytanii <sup>12</sup> )	48 [39% * 123]	Dałbym większą liczbę, 80%

#### Struktura leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

Parametr	Odsetek pacjentów
Jaki odsetek pacjentów obecnie leczonych samą chemioterapią potencjalnie mógłby otrzymać pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. roku refundacji?	
Jaki odsetek pacjentów obecnie leczonych samą chemioterapią potencjalnie mógłby otrzymać pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w 2. roku refundacji?	

## Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia raka przetyku i gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Sequential and Personalized Guide: Swiss Expert Statement Article. *Oncol Res Treat.* 2021;44(9):485-494.



<sup>10</sup> Zhang Y, Lin Y, Duan J, Xu K, Mao M, Wang X. A Population-Based Analysis of Distant Metastasis in Stage IV Gastric Cancer. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923867. Published 2020 May 15. doi:10.12659/MSM.923867

<sup>11</sup> Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3056-60.

<sup>12</sup> <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-Three>




## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.....	15
Rys. 2. Jednostopniowe dopasowanie, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	17
Rys. 3. Jednostopniowe dopasowanie, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	18
Rys. 4. Wynik testu Chow dla subpopulacji pacjentów z CPS $\geq 10$ , OS.....	18
Rys. 5. Wynik testu Chow dla populacji ogólnej, OS. ....	19
Rys. 6. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	19
Rys. 7. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	20
Rys. 8. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	20
Rys. 9. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	21
Rys. 10. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	25
Rys. 11. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	25
Rys. 12. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	26
Rys. 13. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, PFS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	26
Rys. 14. Czas trwania leczenia pembrolizumabem, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	30
Rys. 15. Czas trwania leczenia 5-FU w ramieniu interwencji, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	31
Rys. 16. Czas trwania leczenia 5-FU w ramieniu komparatora, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	31
Rys. 17. Czas trwania leczenia cisplatyną w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	32
Rys. 18. Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. ....	35
Rys. 19. Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta i statusu progresji. ....	35
	
	
Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności. ....	90



Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz  
ekonomicznych. .... 97

## Spis tabel

Tab. 1. Udział poszczególnych schematów chemioterapii – dane przekazane przez eksperta – dane wykorzystane w analizie wrażliwości.....	9
Tab. 2. Wyjściowe dane demograficzne dla pacjentów z krajów europejskich, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	10
Tab. 3. Ceny preparatu Keytruda®.....	12
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	21
Tab. 5. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w ramieniu cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	22
Tab. 6. Statystyki AIC i BIC w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU – OS, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	23
Tab. 7. Statystyki AIC i BIC w ramieniu cisplatyny + 5-FU – OS, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	23
Tab. 8. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie OS.....	24
Tab. 9. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	27
Tab. 10. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji pacjentów w ramieniu cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	27
Tab. 11. Statystyki AIC i BIC w ramieniu pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU – PFS, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	28
Tab. 12. Statystyki AIC i BIC w ramieniu cisplatyny + 5-FU – PFS, pacjenci z CPS $\geq 10$ . ....	28
Tab. 13. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie PFS.....	28
Tab. 14. Statystyki AIC i BIC dla krzywej ToT, pacjenci z CPS $\geq 10$ .....	29
Tab. 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-590. ....	32
Tab. 16. Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. ....	36
Tab. 17. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia. ....	36
Tab. 18. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE.....	37
	
Tab. 21. Koszt cisplatyny i 5-FU.....	42
Tab. 22. Koszt schematów chemioterapii uwzględnionych w ramach ramienia mieszanych schematów.....	43
Tab. 23. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia.....	45
Tab. 24. Średni czas trwania leczenia substancjami stosowanymi w II linii leczenia. ....	45
Tab. 25. Koszt substancji stosowanych w II linii leczenia. ....	46
Tab. 26. Koszt testów PD-L1.....	46
Tab. 27. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu.....	47
Tab. 28. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego. ....	48

Tab. 29. Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia. ....	48
Tab. 30. Całkowite koszty podania schematów uwzględnionych w I linii leczenia. ....	50
Tab. 31. Całkowite koszty podania schematów uwzględnionych w II linii leczenia. ....	51
Tab. 32. Wykorzystanie poszczególnych zasobów w kosztach monitorowania stanu przed progresją i po progresji choroby. ....	52
Tab. 33. Koszty tomografii komputerowej. ....	52
Tab. 34. Koszt wizyty u specjalisty onkologa. ....	52
Tab. 35. Całkowite tygodniowe koszty monitorowania pacjentów. ....	53
Tab. 36. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum. ....	53
Tab. 37. Koszty hospicjum w ramach opieki paliatywnej. ....	54
Tab. 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	56
Tab. 39. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. ....	59
Tab. 40. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów. ....	64
Tab. 41. Długoterminowe badania, w których uwzględniono pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przełyku. ....	65
Tab. 42. Wyniki analizy podstawowej: pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia. ....	68
<b>██</b>	
<b>██</b>	
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 04.11.2021. ....	89
Tab. 46. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności. ....	90
Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności. ....	91
Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach. ....	93
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.11.2021. ....	95
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 08.11.2021. ....	96
Tab. 51. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	98
Tab. 52. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych. ....	98
Tab. 53. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej. ....	100



# Bibliografia

- ACS 2020** American Cancer Society. Survival Rates for Esophageal Cancer. 2020. <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates/>, dostęp online: 2021.11.10.
- AEK Keytruda 2021** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2014** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/266/RPT/AOTM\\_R\\_K\\_434\\_7\\_karboplatyna\\_przelyk\\_offlabel\\_20141204.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/266/RPT/AOTM_R_K_434_7_karboplatyna_przelyk_offlabel_20141204.pdf), dostęp online: 2022.01.04.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Cyramza** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc>, dostęp online: 2021.11.10.
- Batty 2011** Batty A, Fisher D, Winn B, et al. PCN148 Estimating Quality of Life in Advanced Melanoma; A Comparison of Standard Gamble, SF-36 Mapped, and Eortc QLQ-C30 Mapped Utilities. *Value in Health*. 2011; 14(7):A461-A2.
- BIA Keytruda 2021** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006.
- Briggs 2006** Briggs A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
- CADTH 2021** <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1>, dostęp online: 2021.11.10.
- cancer.net** Cancer.Net. Esophageal cancer: statistics. 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/esophageal-cancer/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20of%20people%20with%20cancer%20located,the%20survival%20rate%20is%205%25>, dostęp online: 2021.11.10.
- ChPL Keytruda** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf), dostęp online: 2021.11.10.
- Dorcaratto 2011** Dorcaratto D, Grande L, Ramón JM, Pera M. Quality of life of patients with cancer of the oesophagus and stomach. *Cir Esp*. 2011 Dec;89(10):635-44.
- Ekiert 2012** Ekiert M. Toksyczność systemowego leczenia u chorych na nowotwory w wieku podeszłym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej 2012*, tom 8, nr 1, 7-16.
- Gavin 2012** Gavin A, Francisci S, Foschi R, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: a EURO CARE-4 study. *Cancer epidemiology*. 2012; 36(6):505-12.
- GUS 2020** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, dostęp online: 2021.11.10.
- Hatswell 2014** Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes*. 2014; 12(1):140.
- Hout 2012** an Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 2012; 15(5):708-15.
- KEYNOTE-590** Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah

	S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
<b>Latimer 2013</b>	Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
<b>NCCN 2021</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 4, 2021 - August 03, 2021.
<b>NICE 2021</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta737">https://www.nice.org.uk/guidance/ta737</a> , dostęp online: 2021.11.10.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie 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
<b>SMC 2021</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/</a> , dostęp online: 2021.11.10.
<b>Tanaka 2010</b>	Tanaka T, Fujita H, Matono S, et al. Outcomes of multimodality therapy for stage IVB esophageal cancer with distant organ metastasis (M1-Org). <i>Diseases of the Esophagus</i> . 2010; 23(8):646-51.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Wu 2016</b>	Wu S-G, Xie W-H, Zhang Z-Q, et al. Surgery combined with radiotherapy improved survival in metastatic esophageal cancer in a surveillance epidemiology and end results population-based study. <i>Scientific reports</i> . 2016; 6:28280.
<b>Wu 2017</b>	Wu S-G, Zhang W-W, He Z-Y, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: A population-based study. <i>Cancer Management and Research</i> . 2017; 9:781.