

ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA GRUCZOLAKORAKA ŻOŁĄDKA, POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO- ŻOŁĄDKOWEGO LUB PRZEŁYKU

Wersja 1.00



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30.08.2022

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty.....	19
2.9. ██████████	20
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu.....	20
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	23
3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)	24
3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	31
3.2.3. Podsumowanie	36
3.3. Użyteczności	37
3.3.1. Użyteczności stanów zdrowia	37
3.3.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem	43
3.3.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	43
3.4. Zdarzenia niepożądane	45
3.5. Schematy leczenia	45
3.6. Dawkowanie	48
3.7. Zużycie leków	50
3.7.1. Czas do przerwania leczenia (TTD).....	50

3.7.2.	Średnia liczba dawek poszczególnych substancji.....	51
3.7.3.	Intensywność dawki (DI).....	53
3.7.4.	Podsumowanie	55
3.8.	Koszty.....	55
3.8.1.	Koszty leków	55
3.8.2.	Koszty podania	58
3.8.3.	Koszty kwalifikacji do leczenia	59
3.8.4.	Koszty monitorowania terapii i progresji choroby	61
3.8.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	62
3.8.6.	Koszty kolejnej linii leczenia.....	64
3.8.7.	Koszty opieki terminalnej	65
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	67
4.1.	Założenia.....	67
4.2.	Zasada działania	68
4.3.	Opcje modelu	68
5.	WYNIKI	70
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	70
5.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	70
	■ [REDAKTOWANE].....	70
	■ [REDAKTOWANE].....	71
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	72
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	77
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	77
6.2.	Wyniki.....	78
	■ [REDAKTOWANE].....	78
	■ [REDAKTOWANE].....	82
7.	WALIDACJA	85
7.1.	Walidacja wewnętrzna.....	85
7.2.	Walidacja konwergencji.....	85
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	87
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	88
9.	OGRANICZENIA	90
10.	DYSKUSJA	91
11.	BIBLIOGRAFIA	93
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	96
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	99

ANEKS A.	102
A.1. Strategie wyszukiwania	102
A.1.1. Analizy ekonomiczne	102
A.1.2. Użyteczności	106
A.2. Czas do przerwania leczenia (TTD) – analiza przeżycia	107

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1 (<i>Combined Positive Score</i>)
CT	Chemioterapia standardowa
DI	Intensywność dawki (<i>Dose Intensity</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LMM	Liniowy model efektów mieszanych (<i>Linear Mixed Model</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NIV	Nivolumab (<i>Nivolumab</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
TTD	Czas do przerwania terapii (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIV + CT oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Niwolumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią porównano ze standardem postępowania w terapii pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku stosowanym w Polsce (CT).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*”. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 1-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progę opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa).

Dane dotyczące efektywności NIV + CT oraz CT określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania CheckMate 649. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe NIV określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ oraz danych DGL.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy wyznaczono w 40-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla

NIV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[Redacted content]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted content]

[Redacted content]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

POPULACJA

Upřednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

NIV + CT: Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę oraz pochodną platyny (FOLFOX, CAPOX) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

CT: Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY, ang. *Life Years*),
- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W populacji pacjentów z $CPS \geq 5$ wykazano, że dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej o fluoropirymidynę i pochodną platyny pozwoliło na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów o 3,3 mies. w porównaniu z samą chemioterapią, co odpowiada poprawie o około 30% ($HR = 0,70 [0,61; 0,81]$), po raz pierwszy umożliwiając osiągnięcie w badaniach klinicznych mediany przeżycia przekraczającej 1 rok w tej grupie chorych. Mając na uwadze, iż standardowe przeżycie pacjentów we wnioskowanej populacji nie przekracza 12 mies., zysk w przeżyciu chorych należy uznać nie tylko za istotny statystycznie, ale i klinicznie, co potwierdza ocena z wykorzystaniem algorytmu dla korzyści klinicznej ESMO-MCBS. Wyniki badania CheckMate 649 potwierdziły, że istotne korzyści z zastosowania niwolumabu obejmują również poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji ($HR = ,70 [0,60; 0,81]$) oraz odpowiedzi na leczenie ($RR = 1,32 [1,16; 1,52]$), w tym blisko 2-krotnie częściej uzyskiwanej odpowiedzi całkowitej ($RR = 1,94 [1,23; 3,06]$). Co więcej, uzyskiwane odpowiedzi w wyniku leczenia niwolumabem z chemioterapią częściej niż w przypadku samej chemioterapii miały charakter dłuższy.

W niniejszej analizie komparatorem dla NIV + CT jest chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce. Jej reprezentantami w analizie klinicznej są schematy FOLFOX i CAPOX, [REDACTED]

[REDACTED] Jak wskazano w analizie klinicznej, w praktyce klinicznej stosowane są czasem inne kombinacje chemioterapeutyków w poszukiwaniu optymalnej opcji w ocenie lekarza, przy czym pomimo licznych badań dotychczas nie wykazano aby którykolwiek ze schematów był skuteczniejszy od FOLFOX czy CAPOX (a one same również prowadzą do bardzo zbliżonych efektów). Wobec powyższego uzyskane dla porównania NIV + CT vs CT w badaniu CheckMate 649 można uznać za reprezentatywne dla wszystkich dostępnych schematów (w świetle dostępnych danych naukowych nie sposób wskazać schematu korzystniejszego pod względem OS od CAPOX czy FOLFOX).

Kierując się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), ocenę ekonomiczną dla porównania z chemioterapią, przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, *Cost-Utility Analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące interwencję z rozważanymi komparatorami. W związku z tym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z

dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [3]. W związku z tym w ramach analizy odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności (CUR).

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, w zakresie wybranych parametrów klinicznych, użyteczności stanów zdrowia, parametrów kosztowych oraz parametrów technicznych, takich jak próg opłacalności i stopy dyskontowe. W modelu dodano ponadto kalkulację cen progowych zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz HTA. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny [5], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *Area Under the Curve*) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia:

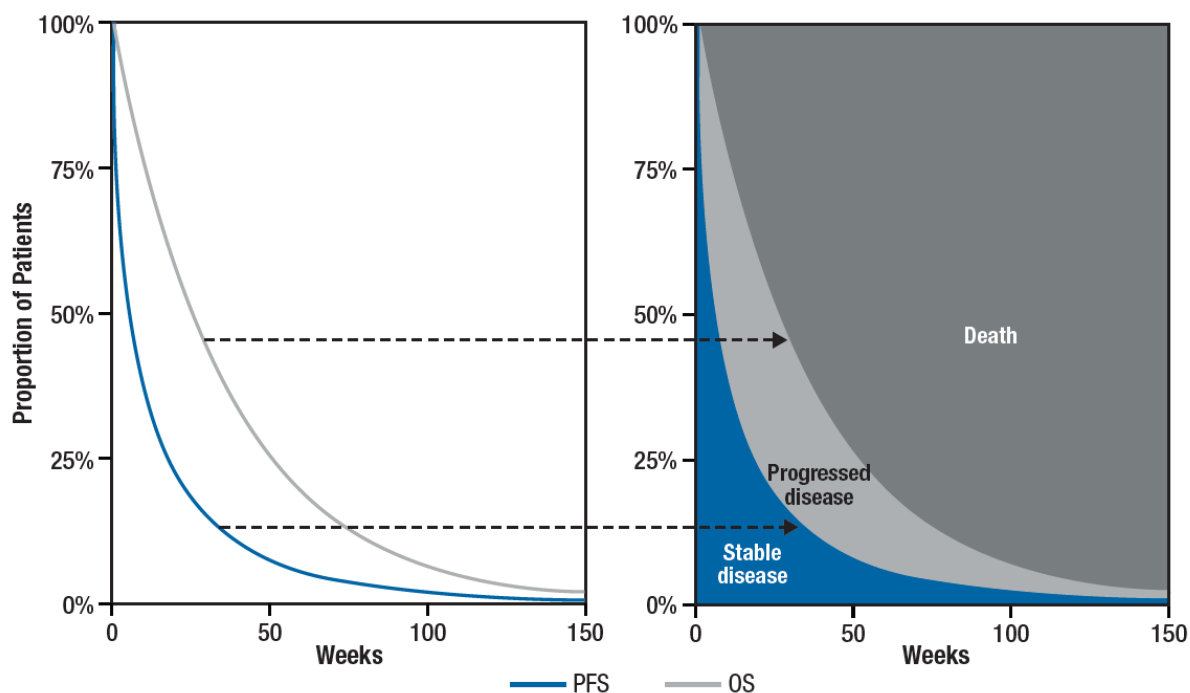
- „brak progresji choroby” (*progression-free*),
- „progresja choroby” (*progressed disease*),
- „zgon” (*death*).

Zastosowana struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu chorób nowotworowych, jest zgodna z przebiegiem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwia odzwierciedlenie stosowanej praktyki klinicznej.

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przypisywane jest do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu. Odsetek pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*)

wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty.

Rysunek 1.
Struktura 3-stanowego modelu partitioned survival



W celu kalkulacji kosztów terapii uwzględniono bezpośrednio dane dotyczące średniego czasu trwania terapii rozważanymi interwencjami raportowane w badaniu CheckMate 649. Alternatywnie w modelu możliwe jest uwzględnienie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji, wyznaczane w oparciu o krzywe czasu do przerwania terapii (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

Model został zaimplementowany w programie Microsoft Excel (Office 365). Do każdego stanu przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią wcześniej nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z HER-2 ujemnym, zaawansowanym lub z przerzutami gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów, którzy spełniają łącznie następujące kryteria kwalifikacji:

[REDACTED]

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®, NIV) stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX), stosowanej w ramach programu lekowego ze standardem postępowania (CT) w gruczolakoraku żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, rozumianym jako najlepsze postępowanie terapeutyczne zalecane i refundowane w Polsce.

W analizie przyjęto dawkowanie NIV zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), tj. 360 mg NIV podawanego co 3 tygodnie lub 240 mg NIV podawanego co 2 tygodnie, dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego założono, że leczenie NIV + CT należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, długotrwałego obniżenia stanu sprawności ogólnej do stopnia 3-4 według kryteriów ECOG lub wycofania zgody pacjenta, a zawieszenie terapii możliwe jest w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (na maksymalnie 12 tygodni). U chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie niwolumabem trwa maksymalnie 24 miesiące.

Dawkowanie leków stosowanych w ramach CT określono na podstawie wytycznych PTOK [6], wytycznych AHS [7] (ang. *Alberta Health Services*) oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Szczegółowy opis przyjętych założeń dotyczących dawkowania leków i długości terapii oraz opis stosowanych schematów przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej płatnika i pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Współpłacenie za leki nie występuje w przypadku leków uwzględnionych w analizie, zatem perspektywa płatnika oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów są tożsame. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywniemu (estymowane w modelu ekonomicznym przeżycie pacjentów po 40 latach w przypadku NIV + CT wynosi ████████, a w przypadku CT wynosi ████████).

Dożywni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [8].

Brak jest przesłanek, które uzasadniałyby uwzględnienie w analizie krótszego niż dożywni horyzont czasowy. Co więcej, w przypadku analizowanej jednostki chorobowej, im krótszy jest uwzględniony horyzont czasowy analizy, tym większemu zniekształceniu ulegają oszacowane koszty i efekty leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji i, w konsekwencji, tym mniej wiarygodne są wnioski płynące z analizy. Niemniej jednak, w celu spełnienia formalnych wymogów opracowania analiz HTA zawartych w wytycznych AOTMiT [8] w ramach analizy wrażliwości (scenariusz H) przetestowano wpływ analizowanego parametru na wyniki analizy i uwzględniono 25-letni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące efekty kliniczne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *Adverse Events*).

Odpowiednie dane zaczerpnięto z uwzględnionego w analizie klinicznej badania CheckMate 649. Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w

populacji ogólnej (określonego na podstawie polskich tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia również zaczerpnięto z badania CheckMate 649, w przypadku spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych wykorzystano dostępne dane dla innych nowotworów (w tym raka trzustki i raka płuca) [9–11]. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.

Źródła danych, które wykorzystano w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Parametr	Źródło danych
Efektywność interwencji	Krzywa PFS	Badanie CheckMate 649 [12]
	Krzywa OS	
Użyteczności	Stan „Przed progresją”	Badanie CheckMate 649 [12]
	Stan „Po progresji”	
	Zmiana jakości życia związana z wiekiem	Golicki 2015 [13]
	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	Tam 2013 [9] Nafees 2008 [10] Lloyd 2008 [11]
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania	Badanie CheckMate 649 [12]

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych (średni wiek wynosi 60,9 lat) i skutkujący tym znikomy wpływ choroby na produktywność pacjentów.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii i progresji choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień i uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26

października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [14].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (romb) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie dostępnych danych, w przypadku braku danych przyjęto błąd standardowy na poziomie 10% wartości średniej):

- dla średniej powierzchni ciała, wieku, liczby dawek substancji w schematach oraz czasu trwania kolejnej linii leczenia przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;

- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane, odsetka pacjentów, którzy otrzymują kolejną linię leczenia, użyteczności oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem AE, intensywności dawki przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla kosztu testów na obecność ekspresji PD-L1, kosztów oraz czasu trwania AE przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentów,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- zużycia zasobów i kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe













3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie danych z badania CheckMate 649. W poniższych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące podgrupy pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 (populacja PD-L1 CPS ≥ 5). W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów,
- odsetek kobiet,
- masa ciała,
- powierzchnia ciała.

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane z CheckMate 649 uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość średnia (analiza podstawowa)	SE	Dolna granica 95% CI a	Górna granica 95% CI a
Wiek [lata]				
Odsetek kobiet [%]	28,8	2,9	23,3 (scenariusz Ch-3)	34,6 (scenariusz Ch-4)
Masa ciała [kg] ^b				
Powierzchnia ciała [m ²]				

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

a) przy założeniu rozkładu normalnego (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała) lub rozkładu beta (odsetek kobiet)

b) wartość poglądowa – parametr bez wpływu na wyniki analizy

3.2. Efektywność interwencji

Uwzględnione w analizie badanie CheckMate 649 jest randomizowanym badaniem III fazy porównującym skuteczność terapii NIV + CT vs CT w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego i przełyku. Minimalny okres obserwacji w badaniu wynosił 24 miesiące. Do badania włączano pacjentów bez względu na status PD-L1, niemniej jednak w niniejszej analizie, zgodnie z definicją populacji docelowej niniejszej analizy, wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 5 .

W celu ekstrapolacji danych z badania autorzy modelu przeprowadzili proces dopasowywania krzywych parametrycznych OS, PFS i TTD. Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych KM z

badania CheckMate 649 przy użyciu siedmiu modeli parametrycznych i sześciu modeli sklepanych (szczegóły w dalszej części rozdziału). Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych z badania CheckMate 649 dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz współczynnik BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*)), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym, a także, o ile były dostępne, odpowiednich danych zewnętrznych.

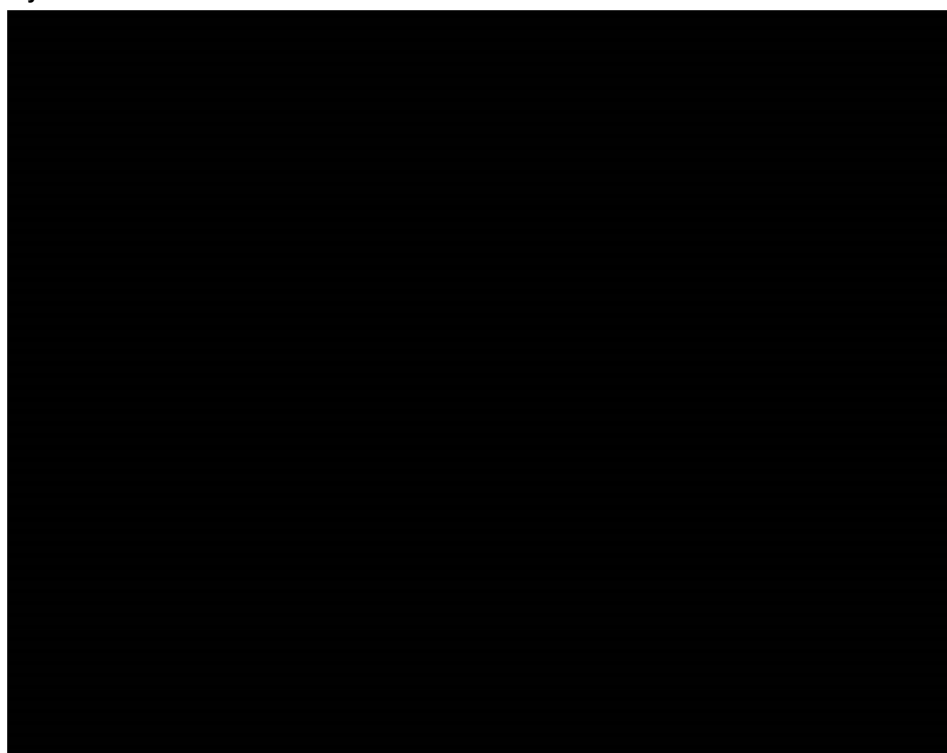
W poniższych rozdziałach przedstawiono przebieg i wyniki długoterminowych ekstrapolacji OS i PFS. Odpowiednie dane dla TTD zostały przedstawione w rozdziale 3.7.1.

3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy modelu testowali czy pomiędzy ramieniem NIV + CT, a CT spełnione jest założenie proporcjonalnego hazardu. W tym celu ocenie poddano wykres reszt Schoenfelda oraz wykres funkcji hazardu.

Wykres 1

Wykres reszt Schoenfelda dla OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT



Wykres 2**Wykres funkcji hazardu dla OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT**

Analiza wykresu reszt Schoenfelda nie pozwala na odrzucenie hipotezy, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione. Jednak na wykresie funkcji hazardu krzywe dla obu ramion przecinają się co sugeruje, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione. W związku z powyższym autorzy modelu zdecydowali się w analizie podstawowej zastosować niezależne modele przeżycia dla OS w ramionach NIV + CT i CT. Podejście to pozwala na uwzględnienie ewentualnych różnic w charakterystyce przeżycia, których można oczekiwać między dwoma ramionami leczenia z powodu różnych klas terapeutycznych leków stosowanych w obu ramionach. W obu ramionach zastosowano chemioterapię z użyciem fluorouracylu i oksaliplatyny, których działanie polega na zakłócaniu replikacji DNA, a tym samym zapobieganiu podziałowi komórek. W ramieniu eksperymentalnym zastosowano dodatkowo niwolumab, lek immunoonkologiczny o innym mechanizmie działania niż chemioterapeutyki, mobilizujący układ odpornościowy pacjenta do walki z nowotworem.

3.2.1.1. NIV + CT

Do danych dotyczących OS z badania CheckMate 649 dopasowano siedem standardowych modeli parametrycznych oraz sześć modeli sklepanych. Wartości kryteriów AIC i BIC dla porównywanych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT**

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	2967	2976

Rozkład	AIC	BIC
Gompertza	2982	2990
Log-logistyczny	2943	2952
Log-normalny	2947	2955
Sklejany z 1 węzłem – hazard	2947	2959
Sklejany z 2 węzłami – hazard	2946	2962
Sklejany z 1 węzłem – normalny	2948	2960
Sklejany z 2 węzłami – normalny	2945	2962
Sklejany z 1 węzłem – szanse	2944	2956
Sklejany z 2 węzłami – szanse	2945	2962
Uogólniony gamma	2948	2961
Weibulla	2973	2982
Wykładniczy	2980	2984

Biorąc pod uwagę zarówno kryterium AIC jak i kryterium BIC najniższe wartości uzyskano dla rozkładu log-logistycznego. Drugim najlepiej dopasowanym rozkładem był rozkład log-normalny (drugi najlepszy wynik BIC) oraz sklejany z 1 węzłem– szanse. Porównanie tych trzech modeli z krzywą KM na poniższym wykresie pokazuje, że model log-logistyczny zaniża wartość OS od około 33 miesiąca, a model sklejany z 1 węzłem– szanse jest najlepiej dopasowany. W związku z tym model sklejany z 1 węzłem– szanse uznano za najbardziej odpowiedni niezależny model przeżycia dla OS w ramieniu NIV + CT. Rozkład log-logistyczny został uwzględniony w analizie wrażliwości (scenariusz E-1).

Wykres 3

Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS oraz krzywa KM – NIV + CT



W poniższej tabeli przedstawiono mediany OS wraz z przeżyciem po roku, 2 latach i 5 latach dla dopasowywanych modeli.

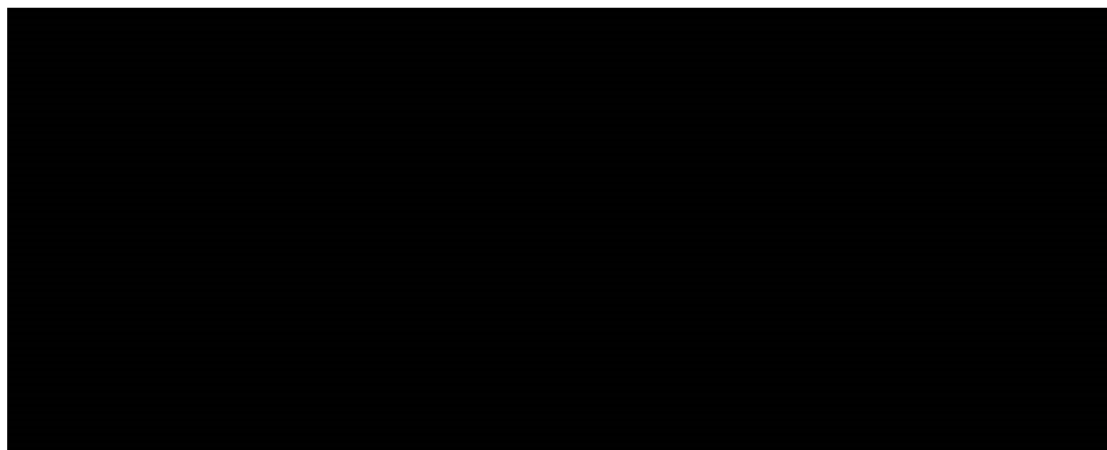
Tabela 4.
Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych – NIV + CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)	5 lat (%)
Krzywa KM				
Gamma				
Gompertza				
Log-logistyczny				
Log-normalny				
Sklejany z 1 węzłem – hazard				
Sklejany z 2 węzłami – hazard				
Sklejany z 1 węzłem – normalny				
Sklejany z 2 węzłami – normalny				
Sklejany z 1 węzłem – szanse				
Sklejany z 2 węzłami – szanse				
Uogólniony gamma				
Weibulla				
Wykładniczy				

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono najlepiej dopasowany wg AIC wspólny model dla obu ramion analizy – sklejanym z 2 węzłami – hazard (scenariusz E-2). Wg BIC lepiej dopasowany jest wprawdzie model log-logistyczny, jednak wizualna ocena dopasowania wskazuje, że w tym przypadku w dłuższej perspektywie dane dla NIV są niedoszacowane, a dla CT przeszacowane.

Wykres 4.

OS – wspólny model dla obu ramion analizy (po lewej log-logistyczny, po prawej sklejanym z 2 węzłami – hazard)



3.2.1.2. CT

W przypadku ramienia chemioterapii na podstawie wartości kryteriów AIC oraz BIC najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład log-logistyczny (najniższa wartość BIC). Rozkład sklejanym z 1 węzłem - szanse ma drugi najniższy wynik BIC, z kolei na trzecim miejscu znajduje się rozkład sklejanym z 1 węzłem – normalny. Wartości kryteriów dla wszystkich dopasowywanych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 649 – CT

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	3080	3088
Gompertza	3105	3114
Log-logistyczny	3069	3078
Log-normalny	3082	3090
Sklejany z 1 węzłem – hazard	3074	3086
Sklejany z 2 węzłami – hazard	3070	3086
Sklejany z 1 węzłem – normalny	3070	3083
Sklejany z 2 węzłami – normalny	3071	3087
Sklejany z 1 węzłem – szanse	3068	3081
Sklejany z 2 węzłami – szanse	3071	3087
Uogólniony gamma	3073	3085
Weibulla	3087	3096

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	3106	3110

Najlepiej dopasowane krzywe zestawione z krzywą KM z badania CheckMate 649 przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5
Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS oraz krzywa KM – CT



Celem wyboru odpowiedniej krzywej autorzy modelu analizowali również mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycie roczne, 2- i 5-letnie dla poszczególnych rozkładów parametrycznych.

Tabela 6.
Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych – CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)	5 lat (%)
Krzywa KM		■	■	■
Gamma	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – hazard	■	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – hazard	■	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – normalny	■	■	■	■

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)	5 lat (%)
Sklejany z 2 węzłami – normalny	■	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – szanse	■	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – szanse	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■

Przeprowadzono dodatkową walidację porównującą 5-letnie dane OS dla CT oparte na ekstrapolacji modeli przeżycia z opublikowanymi danymi dotyczącymi długoterminowej obserwacji chorych na gruczolaka przełyku leczonych CT w pierwszej linii. Zidentyfikowano pięć publikacji zawierających długoterminowe dane OS. W publikacji Chau 2009 [15] przedstawiono wyniki pacjentów włączonych do czterech badań dotyczących chemioterapii w pierwszej linii leczenia, natomiast wszystkie pozostałe opisują badania RWD (ang. *Real World Data*). Najlepszy wskaźnik 5-letniego przeżycia wynoszący 5% odnotowano w badaniu Merchant 2021 [16], ale 8% pacjentów w badanej populacji (prawdopodobnie było HER-2 dodatnich) otrzymywało trastuzumab. Ponieważ trastuzumab pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia niż CT, ten wskaźnik przeżycia jest prawdopodobnie zbyt wysoki dla pacjentów otrzymujących wyłącznie CT. W pozostałych badaniach, z których wszystkie obejmowały wyłącznie pacjentów leczonych CT, maksymalne 5-letnie przeżycie wynosiło około 3,5%.

Tabela 7.
Opublikowane długoterminowe dane dotyczące OS w przypadku CT w leczeniu pierwszej linii GC, GEJC lub EAC

Publikacja	N	Kraj	Przeżycie całkowite			
			1 rok	2 rok	4 lata	5 lat
Chau 2009 [15]	2 110	UK, Australia	36,8%	13,2%	4%	3,5%
Davidson 2018 [17]	296	UK	51%	17,5%	4%	3%
Dijksterhaus 2019 [18]	980	Holandia	27%	8%	2%	bd
Shankaran 2020 [19]	2 326	USA	38,8%	14,8%	4,5%	3%
Merchant 2021 ^a [20]	2 207	Kanada	30,5%	11,5%	5,5%	5% ^a

a) 8% pacjentów otrzymywało trastuzumab co mogło wpłynąć na lepsze wyniki niż w przypadku pacjentów stosujących wyłącznie CT

bd – brak danych

GC – rak żołądka (ang. *gastric cancer*)

GEJC – rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*)

EAC – rak przełyku (ang. *esophageal cancer*)

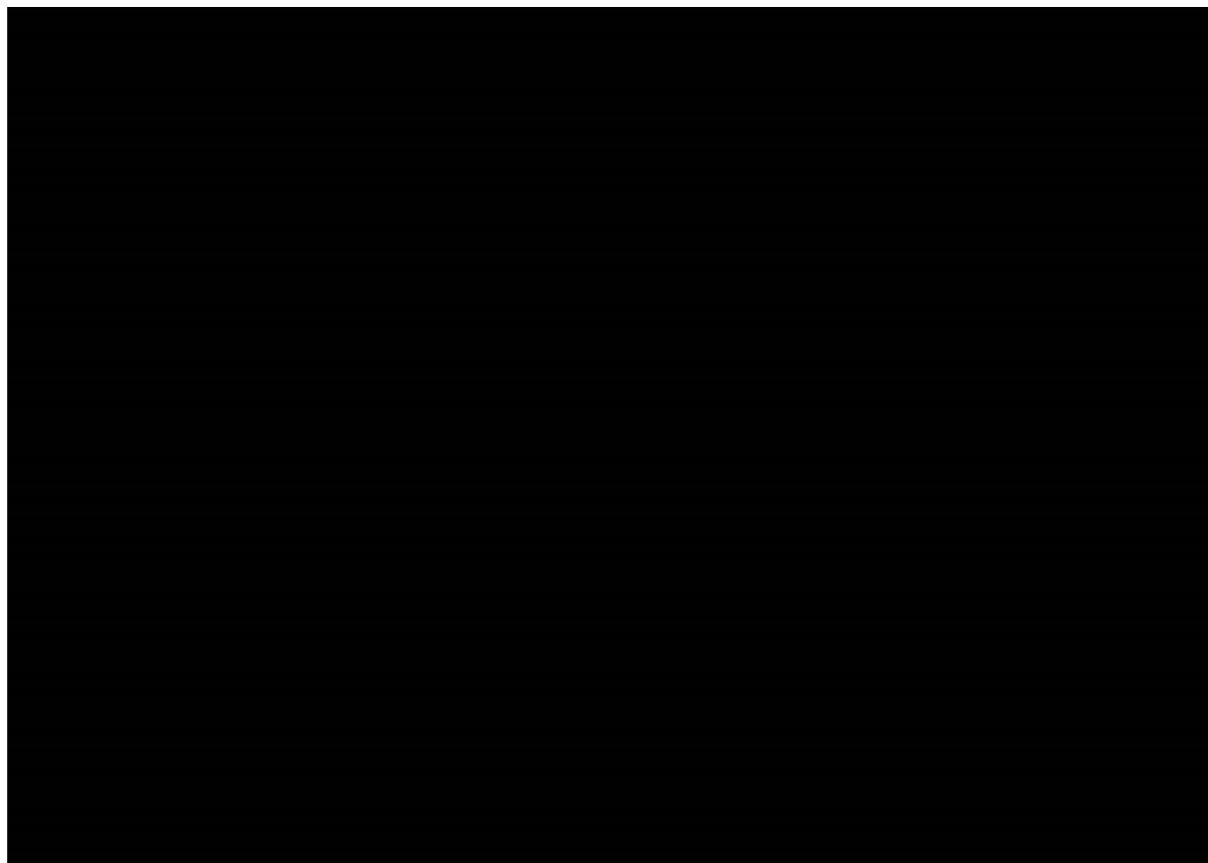
W związku z powyższym, na podstawie danych zewnętrznych oraz kryteriów dopasowania statystycznego, w analizie podstawowej autorzy modelu zdecydowali się wykorzystać rozkład sklepany z 1 węzłem – szanse. Rozkład log-logistyczny został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E-1). Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono najlepiej dopasowany wg AIC wspólny model dla obu ramion analizy – sklejanym z 2 węzłami – hazard (scenariusz E-2).

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W celu określenia efektywności terapii autorzy modelu testowali czy pomiędzy ramieniem NIV + CT, a CT spełnione jest założenie proporcjonalnego hazardu. W związku z tym analizowali wykres reszt Schoenfelda oraz wykres funkcji hazardu.

Wykres 6

Wykres reszt Schoenfelda dla PFS z badania CheckMate 649, populacja PD-L1 CPS ≥ 5 – NIV + CT vs CT



Wykres 7**Wykres funkcji hazardu dla PFS z badania CheckMate 649, populacja PD-L1 CPS ≥ 5 – NIV + CT vs CT**

Analiza wykresu reszt Schoenfelda nie pozwala na odrzucenie hipotezy, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione. Jednak na wykresie funkcji hazardu krzywe dla obu ramion przecinają się co sugeruje, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione. W związku z powyższym autorzy modelu zdecydowali się w analizie podstawowej dla PFS zastosować niezależne modele przeżycia w ramionach NIV + CT i CT. Jak wspomniano przy okazji analizy danych dotyczących OS, podejście to pozwala na uwzględnienie potencjalnych różnic w charakterystyce przeżycia, wynikających z odmiennego mechanizmu działania terapii uwzględnionych w obu ramionach analizy.

3.2.2.1. NIV + CT

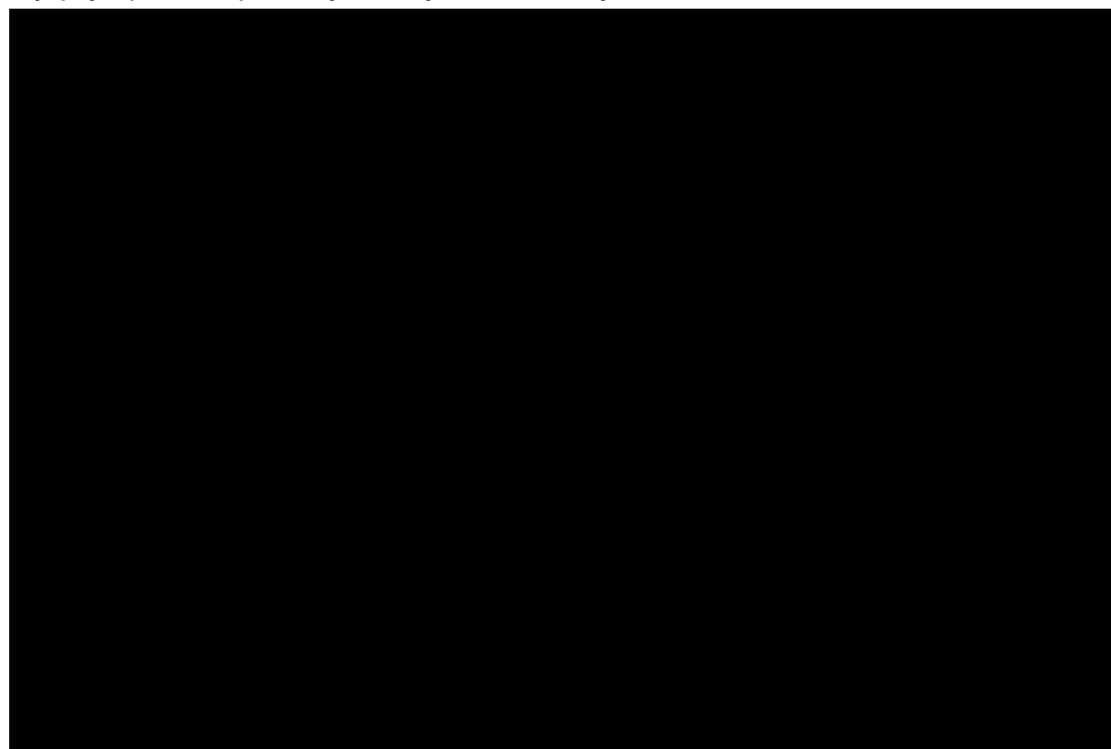
Do danych dotyczących PFS z badania CheckMate 649 dopasowano standardowe rozkłady parametryczne oraz rozkłady sklejane. Stopień dopasowania do danych z badania oceniano przy pomocy kryteriów informacyjnych AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz BIC (ang. *Bayes Information Criterion*). Za najlepiej dopasowany uznawano model z najniższą wartością parametru BIC. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do krzywej PFS w ramieniu NIV + CT. Biorąc pod uwagę zarówno kryterium AIC jak i BIC najlepiej dopasowany rozkład to rozkład sklejany z 2 węzłami – normalny. Drugim najlepiej dopasowanym jest model sklejany z 1 węzłem – szanse (wspólny najlepszy wynik BIC, czwarty najlepszy wynik AIC).

Tabela 8.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 649 – NIV + CT

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	2553	2561
Gompertza	2553	2561
Log-logistyczny	2508	2516
Log-normalny	2509	2517
Sklejany z 1 węzłem – hazard	2505	2517
Sklejany z 2 węzłami – hazard	2500	2517
Sklejany z 1 węzłem – normalny	2510	2523
Sklejany z 2 węzłami – normalny	2499	2516
Sklejany z 1 węzłem – szanse	2504	2516
Sklejany z 2 węzłami – szanse	2501	2517
Uogólniony gamma	2510	2523
Weibulla	2558	2566
Wykładniczy	2558	2562

W ocenie wizualnej również rozkład sklejany z 2 węzłami – normalny jest lepiej dopasowany do krzywej KM z badania CheckMate 649. Na poniższym wykresie przedstawiono porównywane krzywe.

Wykres 8
Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe PFS oraz krzywa KM – NIV + CT



Autorzy modelu analizowali również mediany PFS uzyskiwane w ramieniu NIV + CT w zależności od wybranego modelowania. Mediany PFS wraz z przeżyciem rocznym i 2-letnim dla dopasowywanych modeli przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych – NIV + CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)
Krzywa KM			
Gamma			
Gompertza			
Log-logistyczny			
Log-normalny			
Sklejany z 1 węzłem – hazard			
Sklejany z 2 węzłami – hazard			
Sklejany z 1 węzłem – normalny			
Sklejany z 2 węzłami – normalny			
Sklejany z 1 węzłem – szanse			
Sklejany z 2 węzłami – szanse			
Uogólniony gamma			
Weibulla			
Wykładniczy			

Ostatecznie za najlepiej dopasowany uznano rozkład sklejany z 2 węzłami – normalny i rozkład ten został wykorzystany w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono najlepiej dopasowany standardowy rozkład parametryczny – log-logistyczny (scenariusz E-1). Dodatkowo uwzględniono najlepiej dopasowany wspólny model dla obu ramion analizy – sklejany z 2 węzłami – hazard (scenariusz E-2).

3.2.2.2. CT

W przypadku ramienia chemioterapii najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład log-logistyczny (najniższa wartość kryterium BIC, 6 wartość kryterium AIC), a następnie rozkład log-normalny i rozkład sklejany z 1 węzłem – szanse. Wartości kryteriów dla wszystkich dopasowywanych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

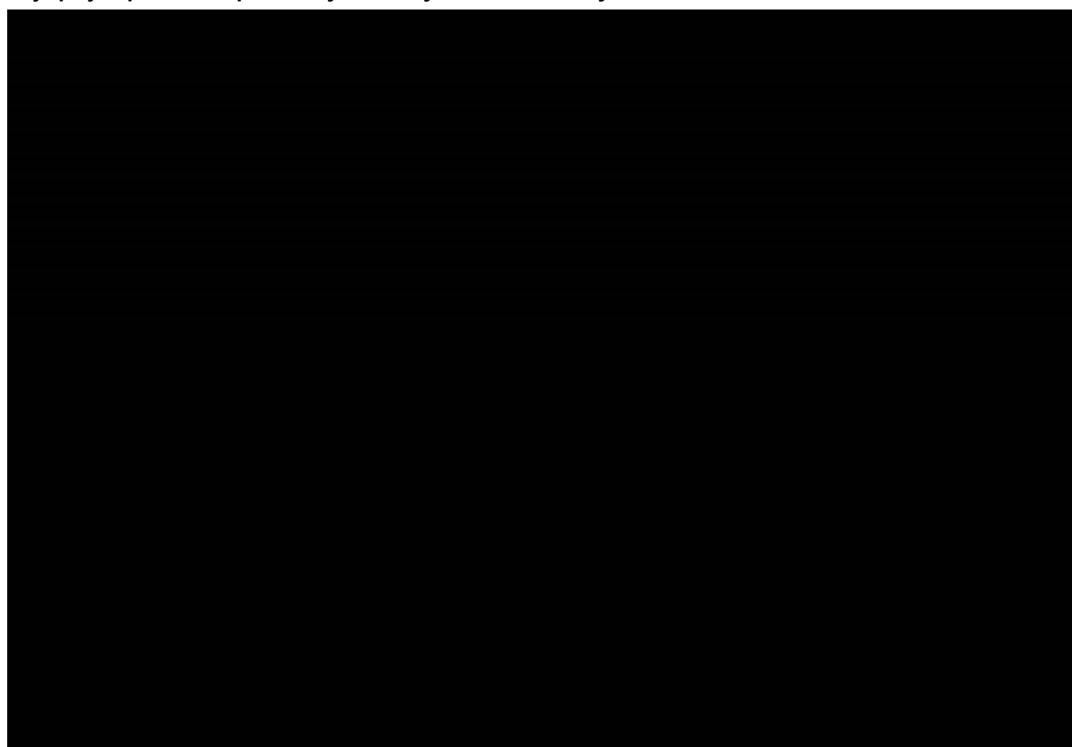
Tabela 10.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 649 – CT

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	2428	2437
Gompertza	2430	2439

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	2367	2375
Log-normalny	2368	2377
Sklejany z 1 węzłem – hazard	2366	2378
Sklejany z 2 węzłami – hazard	2364	2380
Sklejany z 1 węzłem – normalny	2369	2381
Sklejany z 2 węzłami – normalny	2364	2380
Sklejany z 1 węzłem – szanse	2365	2378
Sklejany z 2 węzłami – szanse	2366	2383
Uogólniony gamma	2368	2381
Weibulla	2437	2445
Wykładniczy	2438	2442

Z kolei w ocenie wizualnej rozkład sklejany z 1 węzłem – szanse jest lepiej dopasowany do danych KM, ponieważ zarówno rozkład log-logistyczny jak i rozkład log-normalny zaniżają wartość PFS od 18 miesiąca. Na poniższym wykresie przedstawiono porównywane krzywe.

Wykres 9
Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe PFS oraz krzywa KM – CT



Autorzy modelu analizowali również mediany PFS uzyskiwane w ramieniu CT w zależności od wybranego modelowania. Mediany PFS wraz z przeżyciem rocznym i 2-letnim dla dopasowywanych modeli przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych – CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)
Krzywa KM		■	■
Gamma	■	■	■
Gompertza	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■
Log-normalny	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – hazard	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – hazard	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – normalny	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – normalny	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – szanse	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – szanse	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■
Weibulla	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■

Ostatecznie za najlepiej dopasowany uznano rozkład sklejany z 1 węzłem – szanse i rozkład ten został wykorzystany w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład log-logistyczny (scenariusz E-1). Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, uwzględniono najlepiej dopasowany wspólny model dla obu ramion analizy – sklejany z 2 węzłami – hazard (scenariusz E-2).

3.2.3. Podsumowanie

Założenia analizy podstawowej i uwzględnionych analiz wrażliwości w zakresie OS i PFS zestawiono poniżej.

Tabela 12.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – dane uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Krzywa OS		Krzywa PFS	
	NIV + CT	CT	NIV + CT	CT
Podstawowy	Sklejany z 1 węzłem – szanse	Sklejany z 1 węzłem – szanse	Sklejany z 2 węzłami – normalny	Sklejany z 1 węzłem – szanse
Scenariusz E-1	Log-logistyczny	Log-logistyczny	Log-logistyczny	Log-logistyczny
Scenariusz E-2	Sklejany z 2 węzłami – hazard		Sklejany z 2 węzłami – hazard	

3.3. Użyteczności

3.3.1. Użyteczności stanów zdrowia

3.3.1.1. DANE LITERATUROWE

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań – Ohtsu 2010 [22], Webb 1997 [23], Rider 2019 [24], Muro 2018 [25], Rha 2018 [26], Hall 2020 [27] oraz Scarpì 2019 [28]. Poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych publikacji oraz odnalezione w nich dane dotyczące jakości życia (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 13.
Charakterystyka publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Publikacja	Państwo	Cel badania	Interwencja / komparator	Metoda pomiaru użyteczności
Hall 2020 [27]	Francja, Niemcy, Wielka Brytania, USA, Japonia i Chiny	Ocena jakości życia i aktywności życia codziennego pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub gruczolakorakiem przełyku w porównaniu z wartościami dla populacji ogólnej USA.	nd	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga (kwestionariusz dla pacjentów z rakiem żołądka) • EQ-5D • VAS (ocena bólu)
Rider 2019 [24]	Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	Ocena wpływu zaawansowania choroby na produktywność, zużycie zasobów i jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i ich opiekunów	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka żołądka	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D • VAS • FACT-G
Muro 2018 [25]	Korea Południowa, Japonia	Ocena wpływu zaawansowanego (nieoperacyjnego / przerzutowego) raka żołądka na produktywność, zużycie zasobów i jakość życia pacjentów i ich opiekunów	Pierwsza linia aktywnego leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego / przerzutowego) raka żołądka	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D • VAS
Rha 2018 [26]	Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania, Japonia	Porównanie schematów leczenia stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej w 1 linii leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka żołądka	Pierwsza linia aktywnego leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka żołądka	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D • VAS

Publikacja	Państwo	Cel badania	Interwencja / komparator	Metoda pomiaru użyteczności
Scarpi 2019 [28]	Włochy	Ocena jakości życia, jakości opieki i kosztów opieki zdrowotnej u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, u których wczesna opieka paliatywna stosowana jest na żądanie w porównaniu z systemową wczesną opieką paliatywną	Standardowa opieka onkologiczna + wczesna opieka paliatywna na żądanie vs Standardowa opieka onkologiczna + systemowa wczesna opieka paliatywna	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-G • GaCS (podskala dla raka żołądka) • Wskaźnik TOI (Trial Outcome Index) - zsumowany wynik siedmiu pozycji podskali PWB i siedmiu pozycji podskali FWB z FACT-G i pozycji podskali specyficznej dla choroby)
Ohtsu 2010 [22]	bd	Bd	Trastuzumab z kapecytabiną + cisplatiną (XP) lub z 5-fluorouracylem + cisplatiną (FP) vs XP lub FP	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30 • EORTC-QLQ-STO22 (kwestionariusz dla pacjentów z rakiem żołądka) • VAS
Webb 1997 [23]	Wielka Brytania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie porównujące schemat chemioterapii ECF ze schematem FAMTX w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, oceniające przeżycie, wskaźniki odpowiedzi, toksyczność i jakość życia pacjentów	Epirubicyna + cisplatiną + 5-fluorouracyl (ECF) vs 5-fluorouracyl + doksorubicyna + metotreksat (FAMTX)	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30

nd – nie dotyczy
bd – brak danych

Tabela 14.
Dane dotyczące jakości życia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Publikacja	Populacja	Interwencja / komparator	Wyniki dotyczące jakości życia Średnia (odchylenie standardowe)
Hall 2020 [27]	Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka, rak połączenia przełykowo-żołądkowego lub gruczolakorak przełyku	Nd	<p>Populacja ogólna USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,82 • VAS: 75,1 • FACT-G: 80,1 <p>Populacja pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,69 • VAS: 55,5 • FACT-G: 57,5
Rider 2019 [24]	Zaawansowany rak żołądka	Pierwsza linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,71 (0,29) • VAS: 58,3 (18,9) • FACT-G: 58,7 (16,2)
Muro 2018 [25]	Zaawansowany nieoperacyjny / przerzutowy rak żołądka	Pierwsza linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,76 (0,21) • VAS: 54,9 (20,8)
Rha 2018 [26]	Zaawansowany / przerzutowy rak żołądka	Pierwsza linia leczenia	<p>Europa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,71 (0,29) • VAS: 58,3 (18,9) <p>Japonia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D: 0,76 (0,21) • VAS: 54,9 (20,8)

Publikacja	Populacja	Interwencja / komparator	Wyniki dotyczące jakości życia Średnia (odchylenie standardowe)
Scarpi 2019 [28]	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem żołądka	Standardowa opieka onkologiczna + wczesna opieka paliatywna na żądanie vs Standardowa opieka onkologiczna + systemowa wczesna opieka paliatywna	Standardowa opieka onkologiczna + wczesna opieka paliatywna na żądanie (tydzień 12): <ul style="list-style-type: none"> • FACT-G: 67,83 (13,74) Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,55 • FACT-Ga: 123,02 (24,72) • GaCS: 55,19 (12,79) • TOI: 88,12 (20,51) Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,30 Standardowa opieka onkologiczna + systemowa wczesna opieka paliatywna (tydzień 12): <ul style="list-style-type: none"> • FACT-G: 71,24 (14,25) Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,64 • FACT-Ga: 127,65 (25,51) • GaCS: 56,41 (12,65) • TOI: 91,03 (21,14) Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,65
Ohtsu 2010 [22]	Pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego	Trastuzumab z kapecytabiną + cisplatyną (XP) lub z 5-fluorouracylem + cisplatyną (FP) vs XP lub FP	EORTC-QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> • W momencie zakończenia chemioterapii (tydzień 19) w obu ramionach zaobserwowano poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia oraz wyników funkcjonowania, wykazano trwały efekt po chemioterapii. • W przypadku pacjentów bez wystąpienia progresji do tygodnia 37, w obu ramionach wykazano poprawę jakości życia w zakresie oceny objawów (ból, utraty apetytu, nudności / wymiotów i zaparc). EORTC-QLQ-STO22: <ul style="list-style-type: none"> • W obu ramionach leczenia zaobserwowano poprawę w zakresie dysfagii, bólu (żołądka lub podczas jedzenia), lęku i objawów refluksu. • Zaobserwowano znaczne średnie miesięczne spadki w zakresie ograniczeń żywieniowych, suchości w jamie ustnej i oceny obrazu ciała. • Pod koniec chemioterapii zaobserwowano poprawę w zakresie wyników dotyczących suchości w ustach, smaku, oceny obrazu ciała i wypadania włosów. VAS: <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaobserwowano różnic między ramionami. • W obu ramionach leczenia zaobserwowano poprawę w zakresie oceny natężenia bólu.
Webb 1997 [23]	Pacjenci z zaawansowanym rakiem przelyku	Epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF) vs 5-fluorouracyl + doksorubicyna + metotreksat (FAMTX)	<ul style="list-style-type: none"> • Dokonano 186 ocen jakości życia w momencie rozpoczęcia badania. W 12. i 24. tygodniu badania poziom odpowiedzi wyniósł odpowiednio 62% i 37% było dostępnych odpowiednio (powody braku wypełnienia kwestionariusza: zgon, odmowa pacjenta, kwestie administracyjne). EORTC-QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> • W 12. tygodniu zaobserwowano utrzymanie wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia w obu ramionach oraz nie wykazano różnic między ramionami (p-value =0,71). • W 24. tygodniu wyniki w zakresie ogólnego stanu zdrowia były utrzymane w ramieniu ECF przy równoczesnym obniżeniu się analogicznych wyników dla ramienia FAMTX. W rezultacie obserwowano różnice między porównywanymi ramionami (p-value =0,04). • W zakresie pozostałych podskal kwestionariusza nie obserwowano różnic między ramionami.

nd – nie dotyczy

Żadne z powyższych badań nie zawierało wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. z rozróżnieniem dla braku progresji oraz progresji choroby. Z tego powodu badania te nie zostały uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. BADANIE CHECKMATE 649

W ramach badania klinicznego CheckMate 649 zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L:

- w fazie leczenia co 6 tygodni (\pm 3 dni) od 1. dnia cyklu 1., niezależnie od schematu leczenia,
- w fazie obserwacji:
 - 1. wizyta kontrolna: 30 dni (\pm 7 dni) po ostatniej dawce,
 - 2. wizyta kontrolna: 84 dni (\pm 7 dni) po 1. wizycie kontrolnej,
 - co 3 miesiące (\pm 14 dni) po 2. wizycie kontrolnej poprzez kontakt telefoniczny lub osobiście [16].

Na podstawie dostępnych danych z badania CheckMate 649 autorzy dostosowywanego modelu zastosowali dwie metody uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów: poprzez wykorzystanie analiz opisowych oraz poprzez opracowanie liniowego modelu efektów mieszanych (LMM, ang. *Linear Mixed Model*) [16].

W obliczeniach wykorzystano otrzymane od Zamawiającego wartości analiz opisowych oraz model LMM oparte na polskich normach użyteczności [29]. Zgodnie z definicją populacji docelowej niniejszej analizy, wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 5 .

Analizy opisowe

W przypadku wykorzystania analiz opisowych na podstawie danych z badania CheckMate 649 (stan na lipiec 2021 roku) wyznaczono średnie wartości użyteczności dla stanów zdrowia bez progresji i progresja. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – bez rozróżnienia stosowanej terapii oraz z uwzględnieniem osobnych zestawów użyteczności dla terapii NIV + CT i CT. Wyniki analiz opisowych przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analizy opisowe, brak uwzględnienia rodzaju terapii

Stan zdrowia	Średnia	SE
Brak progresji	■	■
Progresja	■	■

Tabela 16.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analizy opisowe, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii

Stan zdrowia	Średnia	SE
NIV + CT		
Brak progresji	■	■
Progresja	■	■
CT		
Brak progresji	■	■
Progresja	■	■

Model LMM

W ramach modelu LMM aktualna wartość użyteczności u pacjenta uzależniona jest od wartości zmiennych uwzględnionych w modelu regresji.

W celu wyboru odpowiedniego modelu LMM, w pierwszym kroku wygenerowano cztery modele regresji – model zawierający tylko stałą regresji oraz trzy modele z jednym parametrem: ramieniem leczenia (NIV + CT lub CT), stanem zdrowia (progresja lub brak progresji) i statusem leczenia (w trakcie terapii lub bez aktywnego leczenia). W kolejnych krokach do poszczególnych modeli dodawano dodatkową zmienną i oceniano, czy tak dołożony parametr poprawia dopasowanie modelu do danych oraz czy uzyskane współczynniki regresji są istotne statystycznie. Dopasowanie modelu regresji do danych mierzono za pomocą współczynników AIC [16].

Finalnie do rozważań w analizie wybrano dwa modele LMM – model z jedną zmienną określającą stan zdrowia chorego oraz model uwzględniający dodatkowo stosowaną terapię (Tabela 17, Tabela 18). W ramach drugiego modelu uzyskano brak istotności statystycznej zmiennej określającej rodzaj stosowanej terapii.

Tabela 17.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – model LMM, brak uwzględnienia rodzaju terapii

Zmienna	Współczynnik	SE	p-value
Stała regresji	■	■	■
Stan zdrowia: brak progresji	■	■	■
AIC		■	
BIC		■	

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – model LMM, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii

Zmienna	Współczynnik	SE	p-value
Stała regresji	■	■	■
Ramię leczenia: NIV + CT	■	■	■

Zmienna	Współczynnik	SE	p-value
Stan zdrowia: brak progresji	████	████	████
AIC		████	
BIC		████	

Podsumowanie

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu [16] w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności wyznaczone na podstawie analiz opisowych. Podejście takie jest prostsze, a zatem bardziej przejrzyste metodologicznie w porównaniu z użytecznościami uzyskanymi na podstawie modeli LMM.

Analizy LMM wykazały, że stan zdrowia chorego (tj. stan przed lub po progresji) ma statystycznie istotny wpływ na wartość użyteczności. Wykazano dodatkowo, że stosowany przez pacjenta rodzaj terapii nie ma statystycznie istotnego wpływu na jakość życia. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono taką samą wartość użyteczności dla pacjentów przed progresją niezależnie od stosowanej terapii oraz taką samą wartość w obu ramionach dla pacjentów po progresji (patrz Tabela 15). W ramach scenariusza U-1 analizy wrażliwości uwzględniono różne wartości użyteczności w zależności od rodzaju stosowanego leczenia (NIV + CT lub CT) określone na podstawie analiz opisowych (patrz Tabela 16).

Dodatkowo w ramach scenariusza U-2 użyteczności stanów zdrowia pacjenta wyznaczono na podstawie modelu LMM bez uwzględnienia zmiennej określającej rodzaj terapii (patrz Tabela 17).

W poniższej tabeli (Tabela 19) zestawiono uwzględnione w niniejszej analizie wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów.

Tabela 19.
Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie

Stan zdrowia	NIV + CT	CT	Metodyka
Analiza podstawowa			
Brak progresji	████	████	Analizy opisowe, brak uwzględnienia rodzaju terapii – Tabela 15
Progresja	████	████	
Scenariusz U-1			
Brak progresji	████	████	Analizy opisowe, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii – Tabela 16
Progresja	████	████	
Scenariusz U-2			
Brak progresji	████	████	Model LMM, brak uwzględnienia rodzaju terapii – Tabela 17
Progresja	████	████	

3.3.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjentów [16]. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku ■■■ lat (por. rozdz. 3.1). W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności osoby z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla osoby z populacji ogólnej w wieku ■■■ lat. W obliczeniach uwzględniono odsetek kobiet w populacji na poziomie 28,8% zgodnie z przyjętą w analizie charakterystyką populacji docelowej (por. rozdz. 3.1).

Współczynnik korygujący dla użyteczności uzyskano na podstawie polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L z publikacji Golicki 2015 [13]. Wartości użyteczności raportowanych w publikacji Golicki 2015 dla populacji ogólnej w Polsce oraz mnożniki użyteczności związane z wiekiem wyznaczone na ich podstawie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej		Mnożnik użyteczności uwzględnione w modelu*
	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,975	0,960	–
25-34	0,966	0,958	–
35-44	0,946	0,942	–
45-54	0,916	0,891	–
55-64	0,852	0,870	–
65-74	0,831	0,802	0,960
75 i więcej	0,767	0,712	0,876

* Wiek początkowy pacjentów wynosi 60,9 lata (rozdz. 3.1), kobiety stanowią 28,8% populacji docelowej

W ramach scenariusza U-3 analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia modyfikacji użyteczności związanej z wiekiem.

3.3.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W analizie podstawowej oraz w scenariuszu U-2 analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności stanów zdrowia niezależne od zastosowanego leczenia (por. rozdz. 3.3.1.2), dlatego w pierwszym cyklu modelu dodatkowo doliczono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W przypadku scenariusza U-1 analizy wrażliwości, w którym przyjęto różne użyteczności stanów zdrowia w zależności zastosowanej terapii, założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów jest już uwzględniony w użytecznościach bazowych. Dlatego w celu uniknięcia podwójnego obniżenia użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, w scenariuszu tym odstąpiono od naliczenia dodatkowego spadku użyteczności w tym zakresie.

Dla uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przyjęto spadki użyteczności na podstawie dostępnych danych dla innych nowotworów (w tym raka trzustki i raka płuc) [9–11]. W przypadku zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby płytek krwi przyjęto wartość spadku użyteczności jak dla neutropenii. Założono, że zwiększenie aktywności lipazy nie ma wpływu na jakość życia pacjentów (Tabela 21).

Tabela 21.
Spadki użyteczności związane z AE

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Nudności	-0,1940	Tam 2013 [9]
Biegunka	-0,2120	Tam 2013 [9]
Wymioty	-0,1940	Tam 2013 [9]
Neuropatia obwodowa	-0,2260	Tam 2013 [9]
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,0897	Nafees 2008 [10] (jak dla neutropenii)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	-0,0897	Nafees 2008 [10] (jak dla neutropenii)
Zwiększona aktywność lipazy	0,0000	Założenie
Anemia	-0,1250	Lloyd 2008 [11]
Neutropenia	-0,0897	Nafees 2008 [10]
Zmęczenie	-0,0735	Nafees 2008 [10]

Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy NICE TA581 dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego [30]. W przypadku braku danych dotyczących czasu trwania dla danego zdarzenia w analizie uwzględniono wartość 14 dni (Tabela 22).

Tabela 22.
Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania zdarzenia	Źródło
Nudności	15 dni	NICE TA581 [30]
Biegunka	15 dni	NICE TA581 [30]
Wymioty	15 dni	NICE TA581 [30]
Neuropatia obwodowa	14 dni	Założenie
Zmniejszona liczba neutrofilii	14 dni	Założenie
Zmniejszenie liczby płytek krwi	14 dni	Założenie

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania zdarzenia	Źródło
Zwiększona aktywność lipazy	–	Nie dotyczy – w analizie przyjęto spadek użyteczności równy 0
Anemia	34 dni	NICE TA581 [30]
Neutropenia	14 dni	Założenie
Zmęczenie	108 dni	NICE TA581 [30]

3.4. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto za autorami modelu na podstawie danych z badania CheckMate 649 raportowanych w lipcu 2021 roku. Zgodnie z oryginalnymi założeniami modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występujące u co najmniej 3% pacjentów w którymkolwiek ramieniu (wyjątek stanowią nudności, które uznano za istotne zdarzenie niepożądane i zostały one uwzględnione w obliczeniach pomimo częstości mniejszej niż 3%). Wartości przyjęte w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	
	NIV + CT	CT
Nudności	■	■
Biegunka	■	■
Wymioty	■	■
Neuropatia obwodowa	■	■
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■
Zmniejszona liczba płytek krwi	■	■
Zwiększona aktywność lipazy	■	■
Anemia	■	■
Neutropenia	■	■
Zmęczenie	■	■

3.5. Schematy leczenia

RAMIĘ NIV + CT

Zgodnie z proponowanym PL, założono, że NIV stosowany będzie w skojarzeniu z CAPOX lub FOLFOX. Udziały schematów CT stosowanych w skojarzeniu z NIV zaczerpnięto z badania CheckMate 649 (w badaniu schemat CAPOX określano jako XELOX).

[Redacted content]

KOLEJNA LINIA TERAPII

Założono, że w kolejnej linii terapii pacjenci będą otrzymywać CT, a udziały poszczególnych schematów przyjęto analogicznie jak w przypadku stosowania CT w pierwszej linii leczenia – [Redacted] (Tabela 25). W ramach analizy wrażliwości, przyjęto że w kolejnej linii leczenia pacjenci przyjmują CPE w monoterapii (najtańszy schemat wskazany w ankiecie– scenariusz K-4) lub terapię EOF (najdroższy schemat – scenariusz K-5). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.8.6.

Dane dotyczące schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia raportowane były również w ramach badania CheckMate 649. W poniższej tabeli przedstawiono odsetek pacjentów otrzymujących terapie najczęściej stosowane w kolejnej linii leczenia po leczeniu NIV + CT oraz CT.

Tabela 26.
Najczęstsze schematy stosowane w kolejnej linii leczenia – dane z badania CheckMate 649

Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia	Terapia stosowana w pierwszej linii leczenia	
	NIV + CT	CT
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia	Terapia stosowana w pierwszej linii leczenia	
	NIV + CT	CT
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■
██████████	■	■

W badaniu CheckMate 649 u części pacjentów w kolejnej linii leczenia stosowana była immunoterapia, która w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych w rozważanej grupie pacjentów. W związku z powyższym koszty immunoterapii stosowanej w kolejnej linii terapii nie zostały uwzględnione w obliczeniach niniejszej analizy. Z uwagi na fakt, że immunoterapia była częściej stosowana w ramieniu CT (wpływając na poprawę wyników leczenia np. w zakresie OS) jest to założenie konserwatywne.

3.6. Dawkowanie

Dawkowanie NIV w skojarzeniu z XELOX lub FOLFOX określono na podstawie ChPL [32], zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Zalecana dawka wynosi 360 mg NIV podawanego co 3 tygodnie lub 240 mg NIV podawanego co 2 tygodnie, dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z CT opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Wybór dawki i częstości stosowania jest determinowany chemią stosowaną w skojarzeniu z NIV. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane.

Tabela 27.
Dawkowanie NIV wg zapisów programu lekowego – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
NIV + FOLFOX	Niwolumab	IV	240	mg	Raz na 2 tygodnie
NIV + XELOX			360		Raz na 3 tygodnie

W analizie uwzględniono średnią powierzchnię ciała równą 1,76 m² (rozdz. 3.1) i wartość ta została uwzględniona w obliczeniach, których wyniki zaprezentowano w dalszej części niniejszego rozdziału.

W oparciu o wytyczne PTOK [6], wytyczne AHS [7] (ang. *Alberta Health Services*) oraz charakterystyki produktów leczniczych określono dawkowanie poszczególnych schematów CT uwzględnionych w analizie. Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Dawkowanie leków w schematach chemioterapii – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania	Średnia dawka na tygodniowy cykl [mg]
FOLFOX	LV	IV	400	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	352
	5-FU	IV	2800	mg/m ²		2 465
	OXA	IV	85	mg/m ²		75
CAPOX/XELOX	CPE	doustnie	1000	mg/m ²	Dwa razy dziennie przez 14 dni, następnie 7 dniowa przerwa	16 436
	OXA	IV	130	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie	76
DOF ^a	DOC	IV	75	mg/m ²	Raz na 4 tygodnie. Nie więcej niż 8 cykli	33
	OXA	IV	130	mg/m ²		57
	5-FU	IV	750	mg/m ²		Raz dziennie, przez 5 dni, co 4 tygodnie. Nie więcej niż 8 cykli
FC	5-FU	IV	875b	mg/m ²	Raz dziennie, przez 5 dni, co 4 tygodnie	1 926
	CIS	IV	87,5b	mg/m ²	Raz na 4 tygodnie	39
FOLFIRI	LV	IV	400	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	352
	5-FU	IV	3150b	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	2 774
	IRI	IV	180	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	158
ECF	EPI	IV	50	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie. Nie więcej niż 8 cykli	29
	CIS	IV	60	mg/m ²		35
	5-FU	IV	200	mg/m ²		Codziennie, przez 3 tygodnie. Nie więcej niż 8 cykli
KC	CPE	doustnie	1000	mg/m ²	Dwa razy dziennie przez 14 dni. Co 3,5 tygodnia	14 088
	CIS	IV	80	mg/m ²	Raz na 3,5 tygodnia	40
EOF	EPI	IV	50	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie	29
	OXA	IV	130	mg/m ²		76
	5-FU	IV	200	mg/m ²		Codziennie, przez 3 tygodnie
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU		IV	600	mg/m ²	Codziennie przez 3 tygodnie, do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej od 12 do 15 g	7 396
Monoterapia z zastosowaniem CPE		doustnie	1250	mg/m ²	Dwa razy dziennie przez 14 dni, następnie 7 dniowa przerwa	20 545

CIS – cisplatylna, DOC – docetaksel, EPI – epirubicyna, 5-FU – fluorouracyl, LV – leukoworyna, IRI – irynotekan, CPE - kapecytabina, OXA – oksaliplatylna

a) dla DOC i 5-FU przyjęto dawkowanie jak w schemacie DCF, dla OXA przyjęto dawkę uwzględnioną w schemacie EOF

b) średnia z dolnego i górnego zakresu dawki

3.7. Zużycie leków

██████████. Takie samo ograniczenie czasowe trwania terapii NIV obowiązywało w badaniu CheckMate 649.

W badaniu CheckMate 649 zbierano dane dotyczące:

- czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*), rozumianego jako przerwanie terapii wszystkimi substancjami z danego schematu leczenia,
- faktycznej liczby dawek poszczególnych substancji podawanych pacjentom,
- intensywności dawki (DI, ang. *Dose Intensity*), tj. wielkości dawek poszczególnych substancji podawanych pacjentom w odniesieniu do zalecanych wielkości dawek.

Korzystanie z danych TTD może prowadzić do zawyżenia zużycia poszczególnych substancji z wybranego schematu, ponieważ krzywa TTD jest nieczuła na przerwanie terapii daną substancją, w warunkach jednoczesnej kontynuacji leczenia którejkolwiek z pozostałych substancji ze schematu. W związku z tym w analizie wykorzystano dane dotyczące wprost liczby podań poszczególnych substancji.

Schemat dawkowania zapisany w protokole badania lub ChPL może ulegać pewnym zmianom, np. gdy pacjenci nie przyjmują prawidłowej dawki lub AE uniemożliwiają podanie prawidłowej dawki. Jest to brane pod uwagę w modelu poprzez uwzględnienie DI.

3.7.1. Czas do przerwania leczenia (TTD)

Analiza przeżycia dla danych TTD przeprowadzona została analogicznie jak w przypadku danych OS i PFS (szczegóły w rozdziale 3.2). Niemniej jednak:

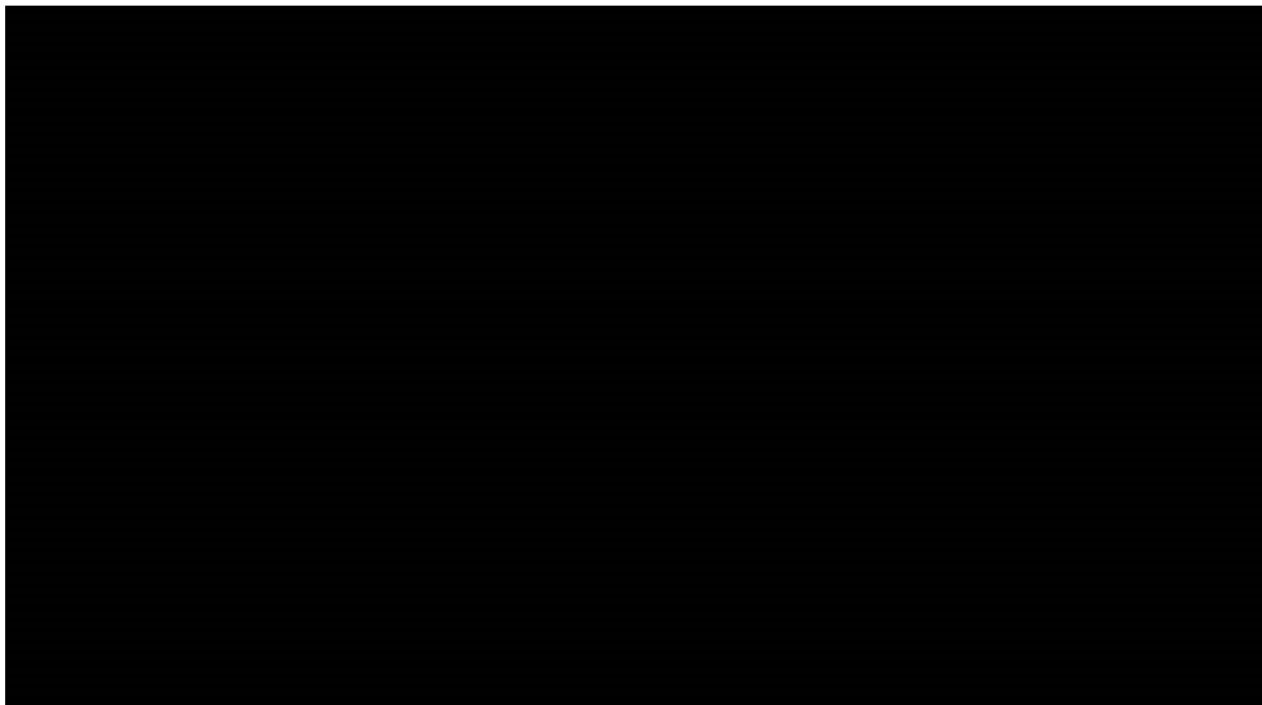
- krzywe Kaplana-Meiera dla TTD są niemal kompletne dla obu ramion badania CheckMate 649,
- ██████████ w badaniu CheckMate 649 (podobnie jak w proponowanym PL), obserwowany jest spadek krzywej KM w okolicach tego punktu czasowego, przez co krzywa ma nieregularny kształt i dopasowanie krzywych parametrycznych jest problematyczne.

W związku z powyższym na potrzeby analizy uwzględniono krzywe KM z badania CheckMate 649, a krzywe parametryczne zostały wykorzystane wyłącznie do prognozowania TTD w okresie, którego nie obejmują krzywe KM. Uwzględniono najlepiej dopasowane krzywe parametryczne – gamma w przypadku NIV + CT i sklepany z 1 węzłem – szanse w przypadku CT.

Szczegóły dotyczące analizy przeżycia dla danych TTD przedstawiono w aneksie – rozdział A.2.

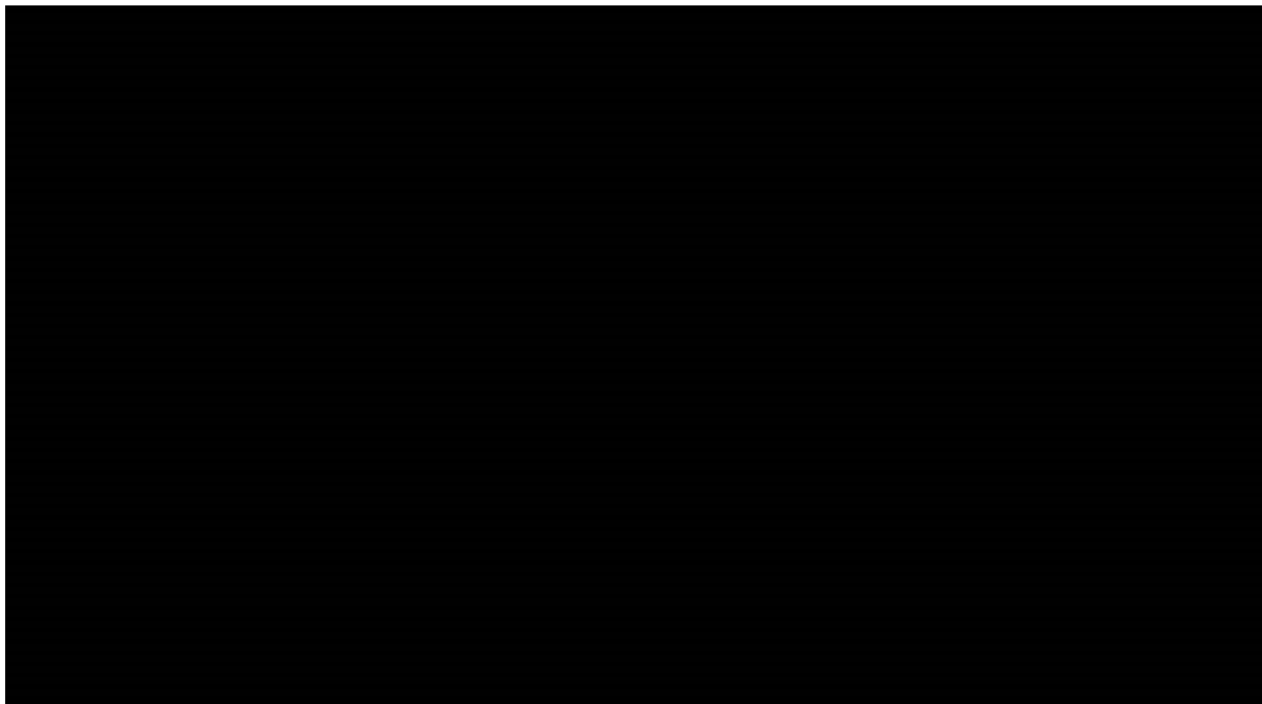
Wykres 10.

Krzywa KM oraz (w okresie wykraczającym poza dane KM) najlepiej dopasowana parametryczna krzywa TDD – NIV + CT



Wykres 11.

Krzywa KM oraz (w okresie wykraczającym poza dane KM) najlepiej dopasowana parametryczna krzywa TDD – CT



3.7.2. Średnia liczba dawek poszczególnych substancji

W badaniu CheckMate 649 dane dotyczące zużycia leków raportowano w postaci średniej liczby podanych dawek poszczególnych substancji wchodzących w skład schematów leczenia stosowanych

w badaniu. Dane te pozwalają na bardziej szczegółową (i przez to bardziej precyzyjną) analizę zużycia leków niż dane TTD, które dostarczają wyłącznie informacji o stosowaniu schematu jako całości (bez rozróżnienia na substancje). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dolną (scenariusz K-7) oraz górną (scenariusz K-8) granicę 95% przedziału ufności (CI) dla średniej liczby dawek.

Dane dotyczące średniej liczby dawek nie były dostępne dla schematów CT, które nie były stosowane w badaniu CheckMate 649 (a zostały uwzględnione w analizie). Na potrzeby analizy brakujące parametry oszacowano bazując na danych z badania CheckMate 649: dla każdej substancji wyznaczono proporcję średniej liczby dawek do liczby dawek wyznaczonej na podstawie TTD.

Tabela 29.
Średnia liczba dawek leków – dane z badania CheckMate 649

Schemat	Substancja	Średnia liczba dawek			Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD
		Analiza podstawowa	Scenariusz K-7	Scenariusz K-8	
NIV + CAPOX	NIV	■	■	■	■
	OXA	■	■	■	■
	CPE	■	■	■	■
NIV + FOLFOX	NIV	■	■	■	■
	OXA	■	■	■	■
	LV	■	■	■	■
	5-FU	■	■	■	■
	5-FU	■	■	■	■
XELOX	OXA	■	■	■	■
	CPE	■	■	■	■
FOLFOX	OXA	■	■	■	■
	LV	■	■	■	■
	5-FU	■	■	■	■
	5-FU	■	■	■	■

Dane dotyczące średniej liczby dawek były dostępne wyłącznie dla schematów stosowanych w badaniu CheckMate 649, tj. XELOX i FOLFOX. Dla pozostałych schematów chemioterapii (nie stosowanych w badaniu CheckMate 649) nie dysponowano danymi w zakresie średniej liczby dawek. W związku z tym przyjęto następujące założenia:

- dla substancji, które występują w schematach XELOX lub FOLFOX uwzględniono dane jak w tych schematach;
- dla cisplatyny przyjęto dane jak dla oksaliplatyny;
- dla pozostałych substancji uwzględniono średnią dla wszystkich substancji ze schematów XELOX i FOLFOX.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość proporcji faktycznej liczby dawek do liczby dawek wg TTD odpowiadającą najmniejszej i największej wartości spośród substancji ze schematów z ramienia CT z badania CheckMate 649 – 53% (scenariusz K-9) i █████ (scenariusz K-10).

Tabela 30.
Średnia liczba dawek leków – schematy wchodzące w skład CT

Schemat	Substancja	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD		
		Wartość podstawowa	Minimum (scenariusz K-9)	Maksimum (scenariusz K-10)
DOF	DOC	████	████	████
	OXA	████	████	████
	5-FU	████	████	████
FC	5-FU	████	████	████
	CIS	████	████	████
FOLFIRI	LV	████	████	████
	5-FU	████	████	████
	IRI	████	████	████
ECF	EPI	████	████	████
	CIS	████	████	████
	5-FU	████	████	████
KC	CPE	████	████	████
	CIS	████	████	████
EOF	EPI	████	████	████
	OXA	████	████	████
	5-FU	████	████	████
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU		████	████	████
Monoterapia z zastosowaniem CPE		████	████	████

3.7.3. Intensywność dawki (DI)

Dawkowanie leków określone jest zapisami ChPL lub protokołem badania (jak w przypadku CheckMate 649). W rzeczywistości może wystąpić sytuacja, w której pacjent przyjmie niewłaściwą dawkę leku, bądź też podanie ustalonej dawki może nie być możliwe ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

W związku z tym, za autorami modelu w analizie uwzględniono dane dotyczące intensywności dawki (DI). DI wyznaczono jako stosunek wielkości faktycznie stosowanych przez pacjentów dawek poszczególnych substancji do wielkości zalecanych dawek. W przypadku NIV, ze względu na uwzględnienie stałej dawki leku, która zgodnie z ChPL nie może podlegać modyfikacjom, DI nie jest uwzględniane (wynosi 100%).

Tabela 31.
Intensywność dawki – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Intensywność dawki	Schemat	Substancja	Intensywność dawki
NIV + XELOX	NIV	■	XELOX	OXA	■
	OXA	■		CPE	■
	CPE	■			
NIV + FOLFOX	NIV	■	FOLFOX	OXA	■
	OXA	■		LV	■
	LV	■		5-FU	■
	5-FU	■		5-FU	■
	5-FU	■			

a) wartość 100% reprezentuje brak uwzględnienia DI dla NIV, ze względu na brak możliwości modyfikacji dawki leku zgodnie z ChPL

Dla pozostałych schematów chemioterapii (nie stosowanych w badaniu CheckMate 649) nie dysponowano danymi w zakresie DI. W związku z tym przyjęto następujące założenia:

- dla substancji, które występują w schematach XELOX lub FOLFOX uwzględniono dane jak w tych schematach;
- dla cisplatyny przyjęto dane jak dla oksaliplatyny;
- dla pozostałych substancji uwzględniono średnią dla wszystkich substancji ze schematów XELOX i FOLFOX.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w analizie dane.

Tabela 32.
Intensywność dawki – pozostałe schematy wchodzące w skład CT – analiza podstawowa

Schemat	Substancja	Intensywność dawki	Schemat	Substancja	Intensywność dawki
DOF	DOC	■	ECF	EPI	■
	OXA	■		CIS	■
	5-FU	■		5-FU	■
FC	5-FU	■	KC	CPE	■
	CIS	■		CIS	■
FOLFIRI	LV	■	EOF	EPI	■
	5-FU	■		OXA	■
	IRI	■		5-FU	■
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU		■	Monoterapia z zastosowaniem CPE		■

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym DI nie jest uwzględnione, i tym samym wielkości stosowanych przez pacjentów dawek leków są zgodne z zalecanym dawkowaniem (scenariusz K-11).

3.7.4. Podsumowanie

Na potrzeby analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące średniej liczby dawek w podziale na substancje. Dane te pozwalają na bardziej szczegółową (i przez to bardziej precyzyjną) analizę zużycia leków niż dane TTD, które dostarczają wyłącznie informacji o stosowaniu schematu jako całości (bez rozróżnienia na substancje).

Dodatkowo, w celu jak najwierniejszego odzwierciedlenia wielkości stosowanych przez pacjentów dawek poszczególnych substancji uwzględniono dane w zakresie intensywności dawki (DI). W tabeli poniżej zestawiono założenia analizy podstawowej i rozważanych scenariuszy analizy wrażliwości.

Tabela 33.
Podsumowanie założeń analizy dotyczących zużycia leków

Scenariusz analizy	Parametry uwzględnione w kalkulacji zużycia leków		
	Liczba dawek	DI	TTD
Analiza podstawowa	TAK (średnia)	TAK	NIE
Scenariusz K-7	TAK (dolna granica 95% CI)	TAK	NIE
Scenariusz K-8	TAK (górną granica 95% CI)	TAK	NIE
Scenariusz K-11	TAK (średnia)	NIE	NIE
Scenariusz K-12	NIE	TAK	TAK

DI – intensywność dawki (ang. *dose intensity*), TTD – czas do przerwania terapii (ang. *time to treatment discontinuation*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. NIWOLUMAB

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

3.8.1.2. CHEMIOTERAPIA

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemioterapeutycznych: cisplatyny (CIS), docetakselu (DOC), epirubicyny (EPI), fluorouracylu (5-FU), leukoworyny (LV), irynotekanu (IRI), kapecytabiny (CPE) oksaliplatyny (OXA). Leki te wchodzi w skład następujących schematów:

- FOLFOX (LV + 5-FU + OXA),
- CAPOX (CPE + OXA),
- DOF (DOC + OXA + 5-FU),
- FC (5-FU + CIS),
- FOLFIRI (LV + 5-FU + IRI),
- ECF (EPI + CIS + 5-FU),
- KC (CPE + CIS),
- EOF (EPI + OXA + 5-FU),
- monoterapia z zastosowaniem fluorouracylu (5-FU),
- monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny (CPE),

stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w leczeniu raka żołądka w ramach katalogu chemioterapii, dlatego całkowite koszty terapii tymi lekami ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki).

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii wykorzystano dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [34]. Dla poszczególnych substancji policzono średnią cenę z okresu 07.2021 r – 06.2022 r. lub w przypadku zaobserwowania trendu spadkowego w tym okresie uwzględniono cenę z czerwca 2022 r (dla CPE, IRI, OXA). Poniżej przedstawiono koszty substancji stosowanych w schematach CT uwzględnione w analizie.

Tabela 35.
Koszt leków stosowanych w schematach CT

Substancja czynna	Średni koszt za mg
CIS	0,50 zł
DOC	0,79 zł
EPI	1,82 zł
5-FU	0,01 zł
LV	0,17 zł
IRI	0,26 zł
CPE	0,003 zł
OXA	0,37 zł

CIS – cisplatyna, DOC – docetaksel, EPI – epirubicyna, 5-FU – fluorouracyl, LV – leukoworyna, IRI – irynotekan, CPE - kapecytabina, OXA – oksaliplatyna

3.8.1.3. PODSUMOWANIE

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania leków przedstawionego w rozdziale 3.6 wyznaczono koszty terapii w tygodniowym cyklu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36.
Koszty leków w tygodniowym cyklu - interwencja

Rodzaj terapii	Koszt leków w tygodniowym cyklu	
Niwolumab + CAPOX		
Niwolumab + FOLFOX		

Tabela 37.
Koszty leków w tygodniowym cyklu - komparator

Rodzaj terapii	Koszt leków w tygodniowym cyklu
FOLFOX	120,35 zł
CAPOX	83,63 zł
DOF ^a	46,53 zł
FC	45,32 zł
FOLFIRI	137,76 zł
ECF ^a	60,49 zł
KC	67,47 zł
EOF	115,18 zł
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU	60,83 zł
Monoterapia z zastosowaniem CPE	69,01 zł

FOLFOX – 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna, CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna, DOF – docetaksel + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, FC – 5-fluorouracyl + cisplatyna, FOLFIRI – 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan, ECF – epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl, KC –

kapecytabina + cisplatyna, EOF – epirubicyna + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, 5-FU – monoterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu, CPE – monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny

a) ze względu na ograniczenie czasu trwania terapii wynikające z dawkowania uwzględniono odsetek pacjentów, którzy zgodnie z krzywą TTD dla CT otrzymywali leczenie do odpowiednio 32 tygodnia dla DOF (██████) i 24 tygodnia dla ECF (██████)

3.8.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie NIV + CT odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Koszty związane z podaniem wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 91/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [35].

Tabela 38.
Koszt podania leków w programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Koszt podania schematów CT przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 72/2022/DGL z dnia 1 czerwca 2022 r. [36] oraz Zarządzenia Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [37]. Założono, że podanie schematów CT odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Tabela 39.
Koszt podania schematów CT

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,00 zł	390,00 zł

Podobnie jak w przypadku kosztów leków, koszty podania wyznaczono z uwzględnieniem danych dotyczących średniej liczby podanych dawek poszczególnych substancji w oparciu o dane z badania CheckMate 649. Dla schematów chemioterapii, które nie były stosowane w badaniu CheckMate 649 przy obliczaniu kosztów podania (w pierwszej i kolejnej linii) uwzględniono dodatkowy parametr – proporcję kosztów podania wg średniej liczby dawek do kosztów podania wg TTD wyznaczoną na podstawie danych z badania CheckMate 649 dla schematów FOLFOX i CAPOX. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane w zakresie kosztów podania schematów w tygodniowym cyklu wyznaczone z uwzględnieniem dawkowania z rozdziału 3.6 – „pełny” koszt reprezentuje koszt ponoszony przy założeniu stosowania wszystkich substancji ze schematu zgodnie z zalecanym dawkowaniem, natomiast „skorygowany” koszt uwzględnia spadek kosztu w związku z przerwami w podawaniu poszczególnych substancji w trakcie terapii.

Tabela 40.
Podsumowanie kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie

Rodzaj terapii	Pełny koszt podania w tygodniowym cyklu	Koszty podania wg średniej liczby dawek / koszty podania wg TTD	Skorygowany koszt podania w tygodniowym cyklu
NIV + CT			
NIV + CAPOX	162,24 zł	██████	██████
NIV + FOLFOX	486,72 zł	██████	██████
CT			
FOLFOX	390,00 zł	██████	██████
CAPOX	130,00 zł	██████	██████
DOF^{a)}	325,91 zł	████████████████	██████
FC	487,50 zł	██████	██████
FOLFIRI	585,00 zł	██████	██████
ECF^{a)}	1 581,86 zł	██████	██████
KC	111,43 zł	██████	██████
EOF	2 730,00 zł	██████	████████
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU	1 690,00 zł	██████	████████
Monoterapia z zastosowaniem CPE	0,00 zł	██████	██████

FOLFOX – 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna, CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna, DOF – docetaksel + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, FC – 5-fluorouracyl + cisplatyna, FOLFIRI – 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan, ECF – epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl, KC – kapecytabina + cisplatyna, EOF – epirubicyna + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, 5-FU – monoterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu, CPE – monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny

a) ze względu na ograniczenie czasu trwania terapii wynikające z dawkowania uwzględniono odsetek pacjentów, którzy zgodnie z krzywą TTD dla CT otrzymywali leczenie do odpowiednio 32 tygodnia dla DOF (██████) i 24 tygodnia dla ECF (██████)

3.8.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia NIV w skojarzeniu z chemioterapią w ramach proponowanego programu lekowego wykonywane będą badania mające na celu ocenę ekspresji PD-L1 wg skali CPS. W analizie podstawowej przyjęto, że badania genetyczne będą wykonywane dodatkowo w ramieniu ocenianej interwencji u każdego pacjenta kwalifikowanego do leczenia NIV + CT.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 87/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15 lipca 2022 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [38]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	649,00	1,00 zł	649,00 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1298,00	1,00 zł	1298,00 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2434,00	1,00 zł	2434,00 zł

Przyjęto, że test na obecność ekspresji PD-L1 będzie wykonywany w ramach podstawowego badania genetycznego w chorobach nowotworowych. Ponadto założono, iż badanie wykonywane będzie w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupami JGP dotyczącymi chorób przełyku oraz żołądka i dwunastnicy. Wyznaczono średni, ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku koszt hospitalizacji.

Tabela 42.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – hospitalizacja

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Koszt hospitalizacja
F07E	5.51.01.0006109	Choroby przełyku > 65 r.ż.	6399	1 747,00 zł
F07F	5.51.01.0006110	Choroby przełyku < 66 r.ż.	8501	1 329,00 zł
F16E	5.51.01.0006099	Choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż.	15974	1 318,00 zł
F16F	5.51.01.0006100	Choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r.ż.	16931	1 093,00 zł
Średnia ważona				1 297,69 zł

a) wartość punktowa hospitalizacji <3 dni

Poniżej przedstawiono łączny koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego przyjęty w analizie podstawowej.

Tabela 43.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – analiza podstawowa

Świadczenie	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00 zł
Hospitalizacja	1 297,69 zł
Suma	1 946,69 zł

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których:

- nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia NIV + CT (scenariusz K-13);
- biorąc pod uwagę częstość występowania CPS z ekspresją PD-L1 \geq 5 (50% pacjentów zgodnie z założeniami BIA) uwzględniono konieczność wykonania badań genetycznych u 2 pacjentów w celu identyfikacji 1 pacjenta kwalifikującego się do terapii NIV + CT (scenariusz K-14).

Koszty badań genetycznych przypadające na jednego pacjenta kwalifikowanego do terapii NIV + CT w zależności od scenariusza analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii NIV + CT – podsumowanie założeń analizy

Scenariusz analizy	Koszt przypadający na 1 pacjenta kwalifikowanego do terapii NIV + CT
Analiza podstawowa	1 946,69 zł
Scenariusz K-13	0,00 zł
Scenariusz K-14	3893,39 zł

3.8.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

W analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii NIV + CT będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii stosowanych obecnie w programie lekowym B.58 *Leczenie zaawansowanego raka żołądka*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [39] dotyczącego leczenia gruczolaka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań jak w przypadku programu lekowego B.58.

Tabela 45.
Koszty monitorowania - NIV + CT

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Ryczałt roczny	Koszt tygodniowy a
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka żołądka	5 478,00	1,00 zł	5 478,00 zł	104,99 zł

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

W przypadku schematów CT przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [36, 40]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena może odbywać się nie częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni, tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 31,09 zł.

Tabela 46.
Koszty monitorowania – schematy CT

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy a
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	31,09 zł

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Opisane powyżej koszty monitorowania dla NIV + CT naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię, zgodnie z uwzględnioną w analizie krzywą PFS. Zgodnie z zapisami PL, podczas stosowania NIV + CT w określonych przypadkach możliwe jest okresowe zawieszenie lub przerwanie terapii. W

związku z tym w modelu w ramieniu NIV + CT u pacjentów pozostających w stanie „brak progresji choroby”, jednak nie leczonych aktywnie, konserwatywnie naliczany jest koszt monitorowania w ramach PL. W ramieniu CT stan PFS jest tożsamy z aktywnym leczeniem, zatem koszt monitorowania odpowiada monitorowaniu uwzględnionemu w ramach schematów leczenia stosowanych w CT.

W modelu uwzględniono dodatkowo koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby. W analizie podstawowej do stanu po progresji choroby przypisano koszt monitorowania, jak dla schematów CT.

3.8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Założono, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją pacjenta. Uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności,
- biegunka,
- wymioty,
- neuropatia obwodowa,
- zmniejszona liczba neutrofilii,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- zwiększona aktywność lipazy,
- anemia,
- neutropenia,
- zmęczenie.

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).

Przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją. Koszt leczenia neuropatii obwodowej, zwiększonej aktywności lipazy oraz anemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 (najświeższe dostępne dane) określonych dla poszczególnych grup JGP [41]. Dla zmniejszonej liczby płytek krwi przyjęto koszt taki jak dla anemii. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszty leczenia neuropatii obwodowej, zwiększonej aktywności lipazy, anemii i zmniejszonej liczby płytek krwi

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
Neuropatia obwodowa		
A25 Zabiegi na nerwach obwodowych	5 405	5 203,74 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	3 102	7 997,94 zł
A31 Choroby nerwów obwodowych	7 407	2 646,61 zł
Średnia ważona:		4 558,20 zł
Zwiększona aktywność lipazy		
G36 Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu	5 911	21 276,15 zł
G37 Ostre zapalenie trzustki	16 253	5 048,02 zł
G38 Przewlekłe choroby trzustki	8 835	3 237,67 zł
Średnia ważona:		7 626,49 zł
Anemia		
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37 zł
Średnia ważona:		2 324,05 zł
Zmniejszona liczba płytek krwi		
Średni koszt taki jak dla anemii		2 324,05 zł

Koszty leczenia nudności, biegunki, wymiotów oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [42]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2020 [43]. W analizie przyjęto, że koszty leczenia zmniejszonej liczby neutrofilii są takie jak koszty neutropenii. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszty leczenia biegunki, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Nudności	2 860,00 zł	3 400,86 zł
Biegunka	2 860,00 zł	3 400,86 zł
Wymioty	2 860,00 zł	3 400,86 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	6 862,72 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	6 862,72 zł

Dla zmęczenia, ponieważ nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów leczenia tego zdarzenia niepożądanego na podstawie hospitalizacji rozliczanych w ramach JGP lub na podstawie publikacji Ługowska 2012, w obliczeniach przyjęto, że są one równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-typu W12.

Tabela 49.
Koszty leczenia zmęczenia

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Koszt NFZ
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75 zł

3.8.6. Koszty kolejnej linii leczenia

W modelu uwzględniono koszty kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii porównywanymi interwencjami. Zgodnie z oryginalnymi założeniami modelu przyjęto, że leczenie kolejnej linii otrzymuje [REDACTED] pacjentów w ramieniu NIV + CT oraz [REDACTED] pacjentów w ramieniu CT.

Tabela 50.
Udziały terapii w kolejnej linii leczenia

Interwencja	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia
NIV + CT	[REDACTED]
CT	[REDACTED]

W ramach leczenia kolejnej linii uwzględniono schematy chemioterapii standardowej, które stosowano w pierwszej linii leczenia w ramieniu CT. [REDACTED] (szczegóły w rozdziale 0).

Koszty kolejnych linii leczenia są naliczane pacjentom całościowo, w momencie opuszczenia stanu PFS. Czas trwania kolejnej linii przyjęto za autorami modelu, wynosi on [REDACTED] miesiąca niezależnie od stosowanych schematów. Całkowite koszty kolejnej linii leczenia przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Koszty kolejnej linii leczenia

Substancja	Udział leku w kolejnej linii leczenia	Koszty kolejnej linii leczenia		
		Lek	Podanie	Razem
FOLFOX	[REDACTED]	882,51 zł	2 645,34 zł	3 527,85 zł
CAPOX	[REDACTED]	521,35 zł	723,19 zł	1 244,54 zł
DOF	[REDACTED]	314,50 zł	2 011,81 zł	2 326,31 zł
FC	[REDACTED]	311,68 zł	3 009,32 zł	3 321,00 zł
FOLFIRI	[REDACTED]	1 025,01 zł	3 611,18 zł	4 636,19 zł
ECF	[REDACTED]	421,77 zł	9 764,76 zł	10 186,53 zł
KC	[REDACTED]	438,08 zł	687,84 zł	1 125,93 zł
EOF	[REDACTED]	784,93 zł	16 852,18 zł	17 637,10 zł
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU	[REDACTED]	490,07 zł	10 432,30 zł	10 922,37 zł

Substancja	Udział leku w kolejnej linii leczenia	Koszty kolejnej linii leczenia		
		Lek	Podanie	Razem
Monoterapia z zastosowaniem CPE	■	483,57 zł	0,00 zł	483,57 zł
Całkowity koszt ważony udziałami leków		644,64 zł	2 688,62 zł	3 333,26 zł

FOLFOX – 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna, CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna, DOF – docetaksel + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, FC – 5-fluorouracyl + cisplatyna, FOLFIRI – 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan, ECF – epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl, KC – kapecytabina + cisplatyna, EOF – epirubicyna + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl, 5-FU – monoterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu, CPE – monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszty kolejnej linii są równe kosztom najtańszego schematu – monoterapii z zastosowaniem CPE (scenariusz K-4) oraz scenariusz w którym koszty kolejnej linii odpowiadają kosztom najdroższego schematu – EOF (scenariusz K-5). Dodatkowo przetestowano scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów kolejnej linii leczenia (scenariusz K-6). W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące kosztów kolejnej linii.

Tabela 52.
Koszty kolejnej linii leczenia – podsumowanie

Scenariusz	Koszty kolejnej linii leczenia		
	Lek	Podanie	Razem
Analiza podstawowa	644,64 zł	2 688,62 zł	3 333,26 zł
Scenariusz K-4	483,57 zł	0,00 zł	483,57 zł
Scenariusz K-5	784,93 zł	16 852,18 zł	17 637,10 zł
Scenariusz K-6	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Oprócz kosztów leków i ich podania, koszty kolejnej linii obejmują również koszty monitorowania zdrowia pacjentów. Niemniej jednak te ostatnie naliczane są wszystkim pacjentom po wystąpieniu progresji, bez względu na to, czy poddawani są aktywnemu leczeniu. Założenia w tym zakresie opisano w rozdziale 3.8.4.

3.8.7. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt 30-dniowej opieki prowadzonej w ostatnim etapie życia. W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Korzystając z Informatora o umowach NFZ [44] zgodnie z Zarządzeniem Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ [45] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oszacowano koszt osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym.

Tabela 53.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu wazona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,53 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,98 zł	1,00

Na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami wyznaczono średni wazonny koszt jednostkowy w 2022 r., gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,72 zł	5 561 553	57,2%	30	10 161,53 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,98 zł	4 161 401	42,8%	30	1 619,51 zł
Średni koszt					6 505,57 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, znanej również jako model AUC z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby”, „zgon”.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 40 lat).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- Charakterystykę pacjentów (powierzchnia ciała determinująca zużycie leków, wiek i odsetek kobiet determinujące śmiertelność w populacji ogólnej) określono na podstawie danych z badania CheckMate 649.
- Skuteczność terapii w zakresie PFS i OS określono za pomocą krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania CheckMate 649.
- Rozkład terapii stosowanych w ramach CT ustalono na podstawie [REDACTED]
- Dawkowanie leków ustalono w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych, wytyczne PTOK [6] oraz wytyczne AHS [7] (ang. *Alberta Health Services*).
- Zużycie leków, wyrażone w postaci średniej liczby dawek podawanych pacjentom, zaczerpnięto z badania CheckMate 649.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dane zaimplementowane w modelu przez jego autorów) zaczerpnięto z badania CheckMate 649.
- Częstość stosowania kolejnej linii terapii zaczerpnięto z badania CheckMate 649.
- Czas trwania kolejnej linii terapii określono za autorami modelu i wynosi on [REDACTED] niezależnie od stosowanych schematów.
- Użyteczności stanów zdrowia (z uwzględnieniem polskich norm EQ-5D 3L) zaczerpnięto z badania CheckMate 649.
- W oparciu o polskie dane z publikacji Golicki 2015 [13] uwzględniono zależność użyteczności stanów zdrowia od wieku i płci pacjentów.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3-4).

- Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku preparatu Opdivo® treść proponowanej umowy podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu, w którym wyróżniono następujące stany:

- brak progresji choroby – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- progresja choroby – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty. Dodatkowo, za pomocą krzywych czasu do przerwania leczenia (TTD) możliwe jest wyznaczenie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji, przy czym zużycie leków szacowane jest na podstawie danych o średniej liczbie podań poszczególnych substancji oraz intensywności dawki.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.3).

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których

użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 55).

Tabela 55.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Background	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Main board	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości głównych parametrów modelu.
Survival	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Resource use	Zestawienie danych dotyczących monitorowania terapii.
Utilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Costs, CTH costs	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
Life Tables	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.
AE	Zestawienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.
Outcomes	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.

5. Wyniki

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

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

5.2. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Redacted table content consisting of multiple rows and columns with varying background colors and blacked-out data.

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Redacted text content for the sensitivity analysis section, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 63.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
H	Horyzont czasowy (40 lat)	25	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Main board</i> Komórka E15
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Main board</i> Komórki E21, E22
Ch-1				Arkusz <i>Main board</i> Komórka E40
Ch-2				
Ch-3	Odsetek kobiet (28,8%)	23,3%	Rozdz. 3.1	Arkusz <i>Main board</i> Komórka E37
Ch-4		34,6%		
Ch-5				Arkusz <i>Main board</i> Komórka E44
Ch-6				
E-1	Efektywność terapii (niezależne modele)	Niezależne modele alternatywne (standardowy rozkład parametryczny – log-logistyczny)	Rozdz. 3.2	Arkusz <i>Survival</i> Komórki E23, E24, E39, E40
E-2		Zależne modele (rozkład sklejany z 2 węzłami – hazard)		Arkusz <i>Survival</i> Komórki E22, E23, E38, E39
U-1	Wartości użyteczności (analizy opisowe, brak uwzględnienia rodzaju terapii, dodatkowo spadki związane z AE)	Analizy opisowe, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii, brak dodatkowych spadków związanych z AE	Rozdz. 3.3	Arkusz <i>Utilities</i> Komórka F11
U-2		Model LMM, brak uwzględnienia rodzaju terapii, dodatkowo spadki związane z AE		Arkusz <i>Utilities</i> Komórka F12
U-3	Zmiana jakości życia związana z wiekiem (uwzględniona)	Nieuwzględniona		Arkusz <i>Utilities</i> Komórka F90
K-1		100% NIV+CAPOX	Rozdz.3.5	Arkusz <i>Main board</i>

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
K-2	Udziały schematów CT w terapii NIV+CT ([REDACTED])	100% NIV+FOLFOX		Komórka E67
K-3	Udziały CT w pierwszej linii leczenia ([REDACTED])	Zgodnie z CheckMate 649	Rozdz. 3.5	Arkusz CTH Costs Komórka AC23
K-4		Najtańszy schemat		Arkusz CTH Costs Komórka S29
K-5	Koszty kolejnej linii (udziały CT – [REDACTED])	Najdroższy schemat	Rozdz. 3.8.6	
K-6		Nieuwzględnione		Arkusz Costs Komórka E343
K-7		Dolna granica 95% CI		Arkusz Costs Komórka Z6
K-8	Liczba dawek (średnia)	Górna granica 95% CI		
K-9		Minimum	Rozdz. 3.7.2	Arkusz CTH Costs Komórka S4
K-10	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD dla CT (średnia z FOLFOX/CAPOX)	Maksimum		
K-11	DI (Uwzględnione)	Nieuwzględnione	Rozdz. 3.7.3	Arkusz Costs Komórki L145, L146
K-12	Zużycie leków (na podstawie średniej liczby dawek)	Na podstawie TTD	Rozdz. 3.7.4	Arkusz Survival Komórka E15
K-13		Brak kosztu kwalifikacji		Arkusz CTH Costs Komórka E311
K-14	Koszt kwalifikacji do leczenia (1946,69 zł)	Wartość podstawowa *2	Rozdz. 3.8.3	

6.2. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu zdrowotnego i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne, których wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu: Shu 2022 [46], Jiang 2022 [47] oraz Kashiwa 2022 [48]. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 66.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji

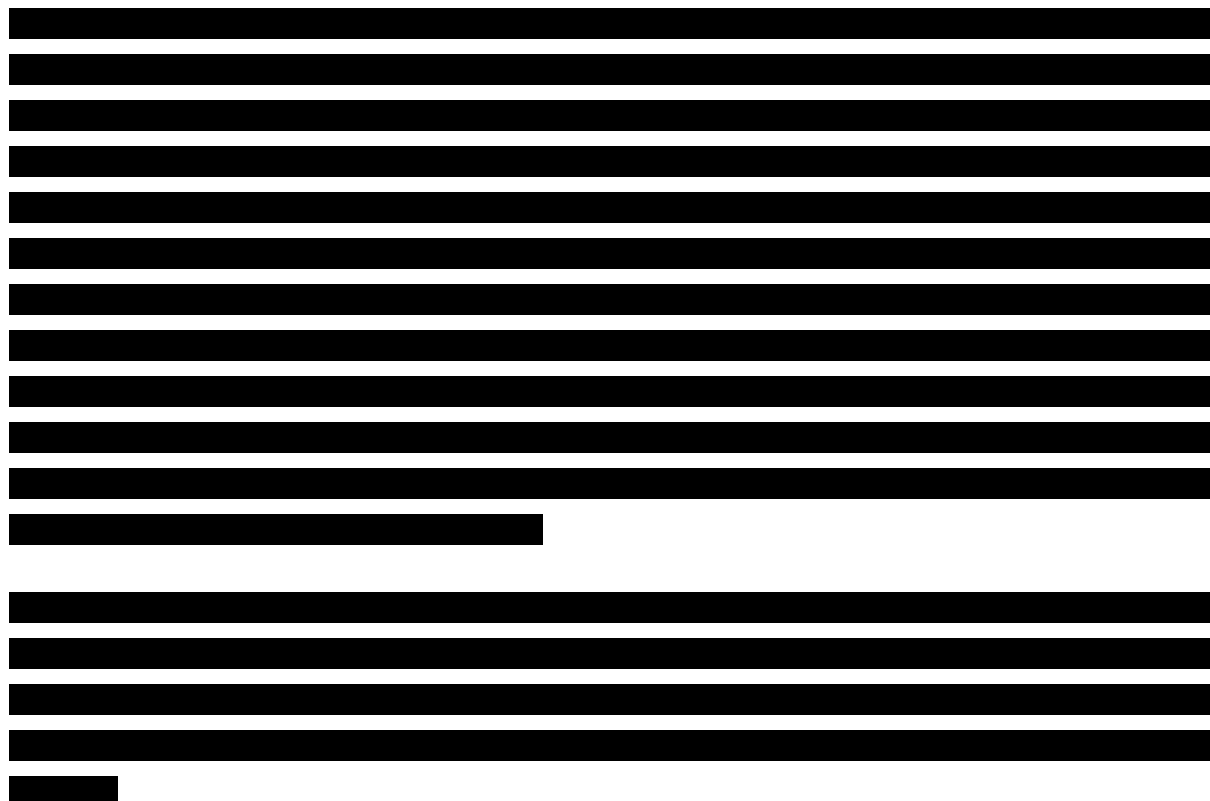
Parametr/wynik	Shu 2022 [46]	Jiang 2022 [47]	Kashiwa 2022 [48]	Niniejsza analiza
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka/ połączenia przelykowego/ gruczolakorakiem przelyku	Pacjenci z nieresekcyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego, gruczolakorakiem przelyku PD-L1 CPS \geq 5	Pacjenci z HER2-ujemnym, nieresekcyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego uprzednio nieleczeni systemowo	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/ połączenia przelykowego/ przelyku PD-L1 CPS \geq 5
Interwencja	NIV + CT	NIV + CT	NIV + CT	NIV + CT
Komparator	CT	CT	Placebo + CT	CT
Stopa dyskontowa	3%	3%	2%	3,5%

Parametr/wynik	Shu 2022 [46]	Jiang 2022 [47]	Kashiwa 2022 [48]	Niniejsza analiza
Horyzont czasowy	5 lat	10 lat	10 lat	40 lat
Użyteczności stanów zdrowia	PFS: 0,797; PD: 0,577	PFS: 0,797; PD: 0,577	PFS NIV+CT: 0,81; PFS placebo+CT: 0,83; PPS: 0,60	██████████
Efektywności	Badanie CheckMate 649	Badanie CheckMate 649	Badanie ATTRACTION-4	Badanie CheckMate 649
Różnica QALY	0,280	0,390	0,132	██████████
Różnica LY	-	-	0,150	██████████

W kolejnej tabeli (Tabela 67) zamieszczono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów.

Tabela 67.
Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Shu 2022 [46]	Niniejsza analiza dostosowana	Jiang 2022 [47]	Niniejsza analiza dostosowana	Kashiwa 2022 [48]	Niniejsza analiza dostosowana
Różnica QALY	0,28	0,463	0,39	0,482	0,132	██████████
Różnica LY	-	-	-	-	0,150	██████████



7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Walidacja zewnętrzna danych OS dla CT została przeprowadzona przez autorów modelu w trakcie procesu wyboru krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie. Nie zidentyfikowano innych danych w omawianym zakresie.

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Ograniczenia

- Koszty leków (wyznaczone w oparciu o dane w zakresie średniej liczby podanych dawek poszczególnych substancji) zostały całościowo naliczone w pierwszym cyklu modelu. Oszacowane koszty mogłyby się nieznacznie różnić, gdyby uwzględniony został rozkład kosztów w czasie, i koszty ponoszone w kolejnych okresach byłyby odpowiednio dyskontowane.
- Założenia w zakresie średniej liczby dawek i DI dla schematów CT nie stosowanych w badaniu CheckMate 649 przyjęto na podstawie danych dla schematów z CheckMate 649. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom w momencie wystąpienia progresji. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Rozpowszechnienie schematów wchodzących w skład CT w ramieniu interwencji i komparatora określono [REDACTED]. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności niwolumabu (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano 1 wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych o niwolumab w porównaniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z gruczolakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego i przelyku – CheckMate 649. Wykazano, że dodanie niwolumabu do chemioterapii XELOX lub FOLFOX pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 3,3 mies., przy czym jak wskazują wytyczne, w przypadku agresywnych nowotworów, dla których przeżycie standardowo wynosi mniej niż 12 mies., zysk o ≥ 3 mies. należy uznawać za istotny klinicznie. Terapia niwolumabem pozwala również na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji, o 2 mies. w porównaniu z samą chemioterapią, zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej, nie obniżając jakości życia chorych.

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie danych w zakresie charakterystyki pacjentów, skuteczności i bezpieczeństwa terapii, użyteczności stanów zdrowia oraz zużycia zasobów z jednego źródła – badania CheckMate 649. W ten sposób zachowana została spójność w zakresie wspomnianych parametrów, w szczególności pomiędzy skutecznością terapii i zużyciem zasobów potrzebnych do jej osiągnięcia. W analizie uwzględniono zużycie leków skalkulowane na podstawie danych dotyczących liczby podań poszczególnych substancji wchodzących w skład schematów leczenia stosowanych w badaniu CheckMate 649. W ten sposób wyeliminowany został brak czułości krzywej TTD na przerywanie terapii pojedynczymi substancjami, podczas gdy inne, i w konsekwencji terapia rozumiana jako całość (na potrzeby TTD) jest kontynuowana. Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności (z badania CheckMate 649), wyznaczone zostały z uwzględnieniem polskich norm EQ-5D (dane dostarczone przez Zamawiającego).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie preferowanym sposobem leczenia zaawansowanych bądź przerzutowych nowotworów przełyku i żołądka jest chirurgiczny zabieg resekcji guza uzupełniony chemioradioterapią lub chemioterapią, zaś u pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem, standardem postępowania pozostaje leczenie paliatywne. Dostępne metody leczenia chemioterapeutycznego są niewystarczające, przez co polscy pacjenci z populacji docelowej są aktualnie w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*), które mogłyby zostać zaspokojone w przypadku objęcia Opdivo® finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny jest pierwszą terapią przeznaczoną do leczenia pierwszej linii HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, umożliwiającą istotne klinicznie wydłużenie przeżycia pacjentów z CPS \geq 5.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. HTA Consulting 2022.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Nivolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. HTA Consulting 2022.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (19.8.2022).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2021000074> (17.8.2022).
5. ██████████
6. Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, Łacko A, Olszewski W, Pałucki J, Reguła J. (2015) Nowotwory układu pokarmowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (2.8.2022).
7. (2021) Gastric Cancer. Clinical Practice Guideline GI-008-Version 6. AHS Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf> (2.8.2022).
8. Wytoczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (17.8.2022).
9. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, Chan KKW. (2013) Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol* 20(2):e90–e106.
10. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
11. Lloyd A, Hanswijck de Jonge P van, Doyle S, Cornes P. (2008) Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health* 11(7):1178–1185.
12. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczytas T, Bragagnoli AC, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398(10294):27–40.
13. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 125(1–2):18–26.
14. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (17.8.2022).
15. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, Nicolson M, Harper P, Seymour M, Hickish T. (2009) The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol* 20(5):885–891.
16. Mathijssen D, Treur M. Technical report. Partitioned survival model of nivolumab plus chemotherapy in unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer and esophageal adenocarcinoma. Pharmerit - an OPEN Health Company 2022.
17. Davidson M, Cafferkey C, Goode EF, Kouvelakis K, Hughes D, Reguera P, Kalaitzaki E, Peckitt C, Rao S, Watkins D, Chau I, Cunningham D, Starling N. (2018) Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. *Clin Colorectal Cancer* 17(3):223–230.
18. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Slingerland M, Haj Mohammad N, Vos-Geelen J de, Beerepoot LV, Voorthuizen T van, Creemers G-J, Oijen MGH van, Laarhoven HWM van. (2020) Heterogeneity of first-line

- palliative systemic treatment in synchronous metastatic esophagogastric cancer patients: A real-world evidence study. *Int J Cancer* 146(7):1889–1901.
19. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, Chau I. (2021) A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther* 38(1):707–720.
 20. Merchant SJ, Kong W, Gyawali B, Hanna TP, Chung W, Nanji S, Patel SV, Booth CM. (2021) First-Line Palliative Chemotherapy for Esophageal and Gastric Cancer: Practice Patterns and Outcomes in the General Population. *JCO Oncol Pract* 17(10):e1537–e1550.
 21. Arca E, Rekowska, D, Spoorendonk J. (2021) Systematic Literature Review of Economic Evidence in First-Line Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer and Oesophageal Adenocarcinoma for Nivolumab (Opdivo®). Version 2.0. Pharmerit – an OPEN Health Company.
 22. Ohtsu A, Wang L, Lim H, Gourbounova V, Bang Y. (2010) O-0011. QUALITY OF LIFE RESULTS FROM A PHASE III STUDY OF TRASTUZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC AND GASTRO-ESOPHAGEAL JUNCTION CANCER. *Annals of Oncology* 21(Supplement 6):vi14.
 23. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, i in. (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *JCO* 15(1):261–267.
 24. Rider A, Calvo E, Bertwistle D, Hall J, Higson O, Moon R. (2019) PCN293 REAL-WORLD PRODUCTIVITY, HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION (HCRU) AND QUALITY OF LIFE (QOL) IN PATIENTS RECEIVING FIRST-LINE TREATMENT FOR ADVANCED GASTRIC CANCER (GC) IN CANADA AND EUROPE. *Value in Health* 22:S112.
 25. Muro K, Calvo E, Maglinte G, Rider A, Wang F, Middleton C, Rha SY. (2018) Real-World Productivity, Healthcare Resource Utilization (Hru), and Quality of Life (Qol) in Patients With First-Line Advanced Gastric Cancer (Agc) in Korea and Japan. *Value in Health* 21:S42.
 26. Rha SY, Muro K, Rider A, Maglinte G, Contente M, Clarke B, Calvo E. (2018) Real-world first-line advanced gastric cancer in western and Asian countries: Treatment patterns and impact on quality of life (QOL). *JCO* 36(15_suppl):e16018–e16018.
 27. Hall JP, Khela K, Moon R, Middleton-Dalby C, Bertwistle D, Xiao H. (2020) 1469P The humanistic burden reported by patients with unresectable locally advanced or metastatic (adv/met) gastric cancer (GC), gastroesophageal junction cancer (GEJC) and esophageal adenocarcinoma (EAC): An international real-world survey. *Annals of Oncology* 31:S918.
 28. Scarpi E, Dall'Agata M, Zagonel V, Gamucci T, Bertè R, Sansoni E, Amaducci E, Brogna CM, Alquati S, Garetto F, Schiavon S, Quadrini S, Orlandi E, Casadei Gardini A, Ruscelli S, i in. (2019) Systematic vs. on-demand early palliative care in gastric cancer patients: a randomized clinical trial assessing patient and healthcare service outcomes. *Support Care Cancer* 27(7):2425–2434.
 29. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 13(2):289–297.
 30. (2018) Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated metastatic renal cell carcinoma [ID1182]. Committee Papers. NICE TA581. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta780/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta581-pdf-11011795741>.
 31. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Nivolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku. HTA Consulting 2022.
 32. Charakterystyka produktu leczniczego. Opdivo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (2.8.2022).
 33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> (23.8.2022).
 34. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2022 r. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8254.html> (26.8.2022).
 35. Zarządzenie Nr 91/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1379/Zarz%C4%85dzenie-91_2022_DGL (5.8.2022).
 36. Zarządzenie Nr 72/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

- Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-722022dgl,7530.html> (5.8.2022).
37. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html> (5.8.2022).
 38. Zarządzenie Nr 87/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15 lipca 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/367/Zarz%C4%85dzenie-87_2022_DSOZ (5.8.2022).
 39. Proponowany program lekowy. I linia leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku.
 40. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172022dgl,7488.html> (5.8.2022).
 41. Statystyki NFZ. Statystyka świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (3.8.2022).
 42. Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
 43. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/> (3.8.2022).
 44. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (1.8.2022).
 45. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (1.8.2022).
 46. Shu Y, Ding Y, Zhang Q. (2022) Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma in China. *Front. Oncol.* 12:851522.
 47. Jiang Y, Li Y, Wang LXW. (2022) Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma. *Int J Clin Pharm* 44(2):499–506.
 48. Kashiwa M, Matsushita R. (2022) Difference in Cost-Effectiveness between First-Line and Third-Line or Later Nivolumab Therapy in Patients with HER2-Negative, Unresectable, Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer in Japan. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 45(7):895–903.
 49. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (19.8.2022).
 50. Cochrane Reviews | Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (22.8.2022).
 51. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (22.8.2022).
 52. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (22.8.2022).
 53. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (22.8.2022).
 54. CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (22.8.2022).
 55. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (22.8.2022).
 56. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (22.8.2022).
 57. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (22.8.2022).
 58. Shirowa T, Fukuda T, Shimozuma K. (2011) Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer* 105(9):1273–1278.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	19
Tabela 2.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane z CheckMate 649 uwzględnione w analizie	23
Tabela 3.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT	25
Tabela 4.	Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych – NIV + CT	27
Tabela 5.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 649 – CT	28
Tabela 6.	Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych – CT	29
Tabela 7.	Opublikowane długoterminowe dane dotyczące OS w przypadku CT w leczeniu pierwszej linii GC, GEJC lub EAC	30
Tabela 8.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 649 – NIV + CT	33
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych – NIV + CT	34
Tabela 10.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 649 – CT	34
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych – CT	36
Tabela 12.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – dane uwzględnione w analizie	36
Tabela 13.	Charakterystyka publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	37
Tabela 14.	Dane dotyczące jakości życia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	38
Tabela 15.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – analizy opisowe, brak uwzględnienia rodzaju terapii	40
Tabela 16.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – analizy opisowe, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii	41
Tabela 17.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – model LMM, brak uwzględnienia rodzaju terapii	41
Tabela 18.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – model LMM, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii	41
Tabela 19.	Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie	42
Tabela 20.	Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku	43
Tabela 21.	Spadki użyteczności związane z AE	44
Tabela 22.	Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych	44
Tabela 23.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie	45
Tabela 24.	Udziały schematów chemioterapii stosowanych w skojarzeniu z NIV	46
██████████ ██████████	47
Tabela 26.	Najczęstsze schematy stosowane w kolejnej linii leczenia – dane z badania CheckMate 649	47
Tabela 27.	Dawkowanie NIV wg zapisów programu lekowego – dane uwzględnione w analizie	48
Tabela 28.	Dawkowanie leków w schematach chemioterapii – dane uwzględnione w analizie	49
Tabela 29.	Średnia liczba dawek leków – dane z badania CheckMate 649	52
Tabela 30.	Średnia liczba dawek leków – schematy wchodzące w skład CT	53
Tabela 31.	Intensywność dawki – dane uwzględnione w analizie	54
Tabela 32.	Intensywność dawki – pozostałe schematy wchodzące w skład CT – analiza podstawowa	54
Tabela 33.	Podsumowanie założeń analizy dotyczących zużycia leków	55
██████████ ██████████	56
Tabela 35.	Koszt leków stosowanych w schematach CT	57

Tabela 36.	Koszty leków w tygodniowym cyklu - interwencja.....	57
Tabela 37.	Koszty leków w tygodniowym cyklu - komparator.....	57
Tabela 38.	Koszt podania leków w programie lekowym	58
Tabela 39.	Koszt podania schematów CT.....	58
Tabela 40.	Podsumowanie kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie	59
Tabela 41.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	60
Tabela 42.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – hospitalizacja	60
Tabela 43.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – analiza podstawowa	60
Tabela 44.	Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii NIV + CT – podsumowanie założeń analizy.....	61
Tabela 45.	Koszty monitorowania - NIV + CT	61
Tabela 46.	Koszty monitorowania – schematy CT	61
Tabela 47.	Koszty leczenia neuropatii obwodowej, zwiększonej aktywności lipazy, anemii i zmniejszonej liczby płytek krwi.....	62
Tabela 48.	Koszty leczenia biegunki, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii.....	63
Tabela 49.	Koszty leczenia zmęczenia	64
Tabela 50.	Udziały terapii w kolejnej linii leczenia.....	64
Tabela 51.	Koszty kolejnej linii leczenia	64
Tabela 52.	Koszty kolejnej linii leczenia – podsumowanie	65
Tabela 53.	Koszt opieki terminalnej.....	66
Tabela 54.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	66
Tabela 55.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	69
	70
	70
	71
	71
	71
	72
	72
Tabela 63.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	77
	80
	83
Tabela 66.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji	85
Tabela 67.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie.....	86
Tabela 68.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	99
Tabela 69.	Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	102
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	103
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC).....	103
Tabela 72.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	105
Tabela 73.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT	109
Tabela 74.	TTD w różnych punktach czasowych – NIV + CT.....	110
Tabela 75.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD z badania CheckMate 649 – CT	111
Tabela 76.	TTD w różnych punktach czasowych – CT.....	112

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1	Wykres reszt Schoenfelda dla OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT	24
Wykres 2	Wykres funkcji hazardu dla OS z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT	25
Wykres 3	Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS oraz krzywa KM – NIV + CT	27
Wykres 4.	OS – wspólny model dla obu ramion analizy (po lewej log-logistyczny, po prawej sklejanym z 2 węzłami – hazard)	28
Wykres 5	Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS oraz krzywa KM – CT	29
Wykres 6	Wykres reszt Schoenfelda dla PFS z badania CheckMate 649, populacja PD-L1 CPS \geq 5 – NIV + CT vs CT	31
Wykres 7	Wykres funkcji hazardu dla PFS z badania CheckMate 649, populacja PD-L1 CPS \geq 5 – NIV + CT vs CT	32
Wykres 8	Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe PFS oraz krzywa KM – NIV + CT	33
Wykres 9	Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe PFS oraz krzywa KM – CT	35
Wykres 10.	Krzywa KM oraz (w okresie wykraczającym poza dane KM) najlepiej dopasowana parametryczna krzywa TDD – NIV + CT	51
Wykres 11.	Krzywa KM oraz (w okresie wykraczającym poza dane KM) najlepiej dopasowana parametryczna krzywa TDD – CT	51
	73
	73
	74
	74
	75
	75
	76
	76
Wykres 20.	Wykres reszt Schoenfelda dla TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT	108
Wykres 21.	Wykres funkcji hazardu dla TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT	109
Wykres 22.	Najlepiej dopasowane krzywe parametryczne oraz krzywa KM dla TTD – NIV + CT	111
Wykres 23.	Najlepiej dopasowane krzywe parametryczne oraz krzywa KM dla TTD – CT	113

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura 3-stanowego modelu partitioned survival	16
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych	104
	107

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 68.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
§ 5.6		
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Okoliczności nie zachodzą
§ 5.7		
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.1.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Tabela 63	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Tabela 63	
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 6	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5	
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Rozdz. 2.5	
§ 5.11		
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.1	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [49],
- Cochrane [50],
- AOTMiT [51],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [52],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [53],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [54],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [55],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [56],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [57].

Przeszukania dokonano w okresie od 20 lipca do 8 sierpnia 2022 roku. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 69). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 69.

Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – niwolumab; • Jednostka chorobowa – rak przelyku i żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku; • Raportowane wie kości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż niwolumab; • Jednostka chorobowa inna niż rak przelyku i żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed	Cochrane
#1	Nivolumab OR opdivo	8 322	2 409
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 758 329	67 380
#3	#1 AND #2	429	110

Data przeszukania: 20 lipca 2022 r.

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMIT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

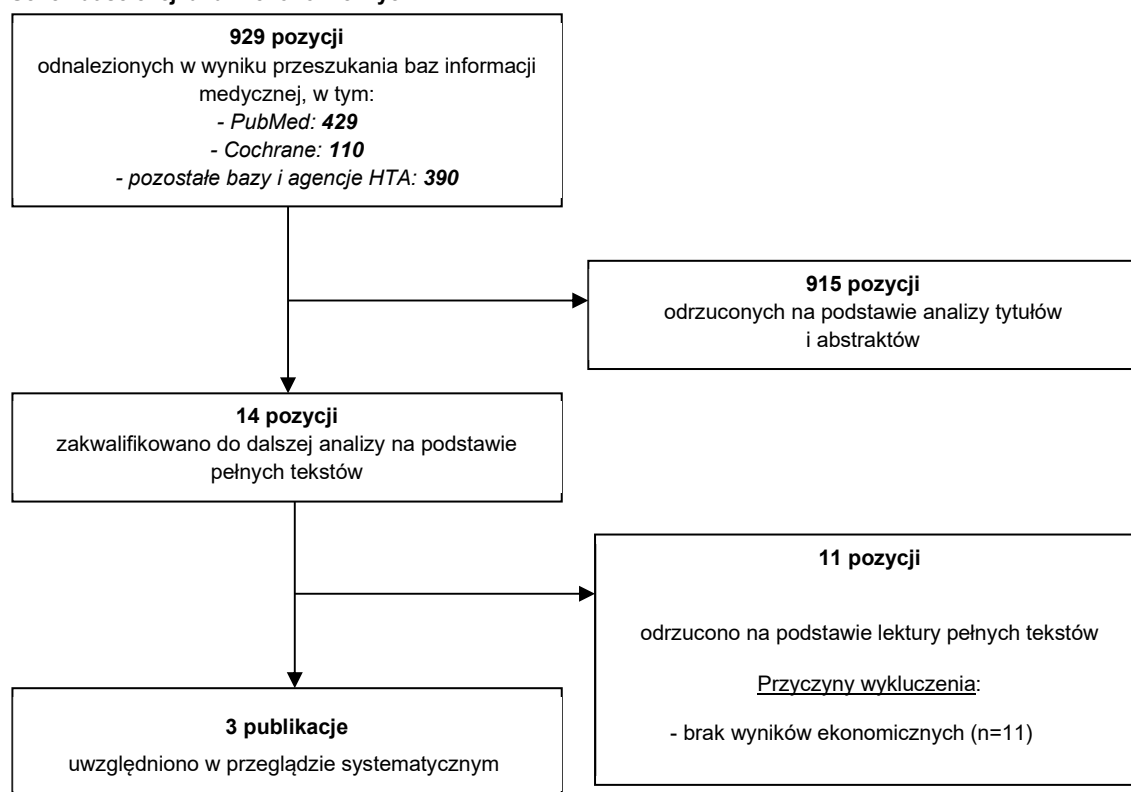
Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMIT	Opdivo	-	46	0
	nivolumab		50	0
	Łącznie niepowtarzające się		50	0
NICE	Opdivo	Guidance	16	2
	nivolumab		77	2
	Łącznie niepowtarzające się		77	2
ISPOR	Opdivo AND gastr*	-	0	0
	nivolumab AND gastr*		15	1
	Łącznie niepowtarzające się		15	1
CADTH	Opdivo	Result type: Reports	38	0
	nivolumab		91	0
	Łącznie niepowtarzające się		91	0
CRD	Opdivo	-	14	0
	nivolumab		47	0
PBAC	Opdivo	Public Summary Documents by Product	47	0
	nivolumab		14	0
SMC	Opdivo	-	34	0
	nivolumab		35	0
	Łącznie niepowtarzające się		35	0
Łącznie (niepowtarzające się)			390	3

Data przeszukania: 8 sierpnia 2022 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 929 pozycji: 429 oraz 110 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 390 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 14 analiz. W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne poświęcone ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, w których raportowano wyniki QALY lub LY. Pozostałe analizy zakwalifikowane do analizy pełnych tekstów nie spełniały kryteriów umożliwiających ich wykorzystanie w niniejszej analizie ze względu na brak uwzględnionych w nich wyników ekonomicznych.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



Charakterystykę odnalezionych analiz zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Efektywności	Użyteczności stanów zdrowia	Wyniki	Stopa dyskontowa
Shu 2022 [46] (Chiny)	Pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka/ połączenia przelykowego/ gruczolakorakiem przelyku	NIV+CT vs CT	3-stanowy model Markowa, CUA	5 lat, 1 mieniac	Badanie CheckMate 649	PFS: 0,797; PD: 0,577 (Shiroiwa 2011 [58])	<u>QALY</u> : NIV+CT: 1,11; CT: 0,82; Różnica QALY = 0,28 <u>ICUR</u> : 278 658,71 USD/QALY	3%
Jiang 2022 [47] (Chiny)	Pacjenci z nieresekcyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego, gruczolakorakiem przelyku PD-L1 CPS≥5	NIV+CT vs CT	3-stanowy model Markowa, CUA	10 lat, 3 tygodnie	Badanie CheckMate 649	PFS: 0,797; PD: 0,577 (Shiroiwa 2011 [58])	<u>QALY</u> : NIV+CT: 1,24; CT: 0,85; Różnica QALY = 0,39 <u>ICUR</u> : 157 075 USD/QALY	3%
Kashiwa 2022 [48] (Japonia)	Pacjenci z HER2-ujemnym, nieresekcyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego uprzednio nieleczeni systemowo	NIV+CT vs placebo+CT	<i>Partitioned survival</i> , CUA	10 lat, bd	Badanie ATTRACTION-4	PFS NIV+CT: 0,81; PFS placebo+CT: 0,83; PPS: 0,60	<u>QALY</u> : NIV+CT: 1,564; placebo+CT: 1,432 Różnica QALY = 0,132 <u>ICUR</u> : 74 750 097 JPY/QALY <u>LY</u> : NIV+CT: 2,162; placebo+CT: 2,012 Różnica LY = 0,150 <u>ICER</u> : 65 745 714 JPY/QALY	2%

PFS – brak progresji, PD – progresja choroby, PPS – przeżycie po progresji, bd – brak danych

A.1.2. Użyteczności

[Redacted content]



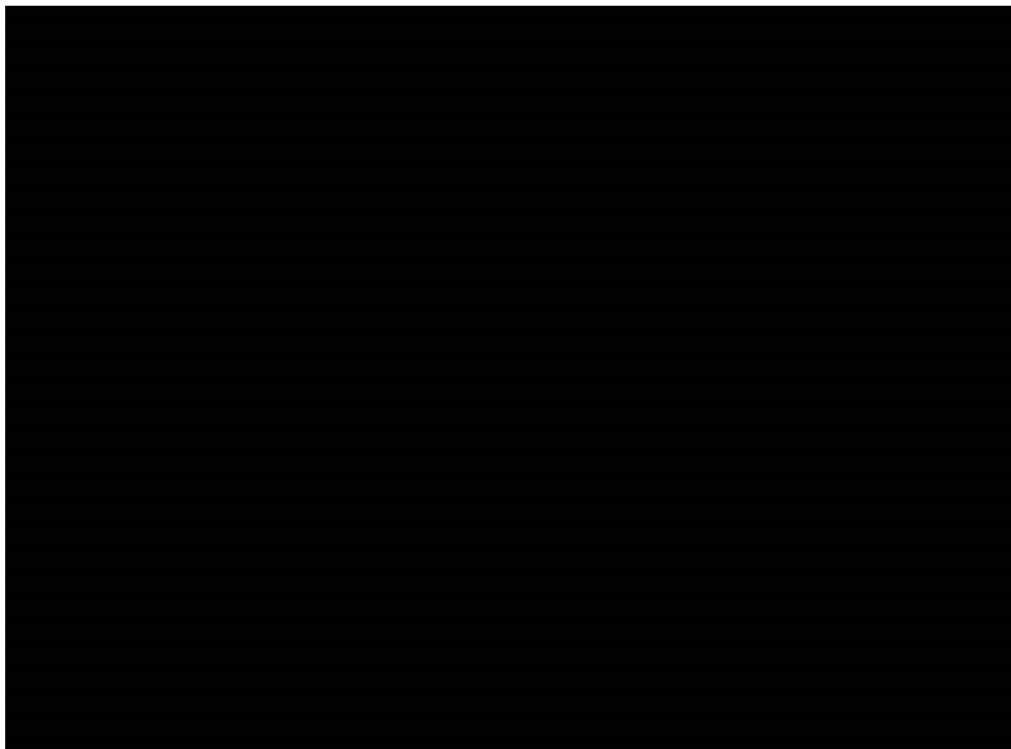
A.2. Czas do przerwania leczenia (TTD) – analiza przeżycia

Analiza przeżycia dla danych TTD przeprowadzona została analogicznie jak w przypadku danych OS i PFS (szczegóły w rozdziale 3.2).

Analiza wykresu reszt Schoenfelda oraz wykresu funkcji hazardu przedstawionych poniżej wskazuje, że założenie proporcjonalnego hazardu dla TTD między ramieniem NIV + CT i CT nie jest spełnione. W związku z tym TTD modelowano wyłącznie z wykorzystaniem niezależnych modeli dla obu ramion analizy.

Wykres 20.

Wykres reszt Schoenfelda dla TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT



Wykres 21.**Wykres funkcji hazardu dla TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT vs CT****NIV + CT**

Wartości kryteriów AIC i BIC dla porównywanych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli. Najlepiej dopasowane do danych z badania CheckMate 649 są rozkłady gamma i Weibull'a. W analizie podstawowej uwzględniono rozkład gamma. Krzywą KM i najlepiej dopasowane krzywe parametryczne przedstawiono na wykresie (Wykres 22). Niemniej jednak na potrzeby analizy uwzględniona została krzywa KM (), a krzywa parametryczna wykorzystana została wyłącznie w okresie, którego krzywa KM nie obejmuje (szczegóły w rozdz. 3.7.1).

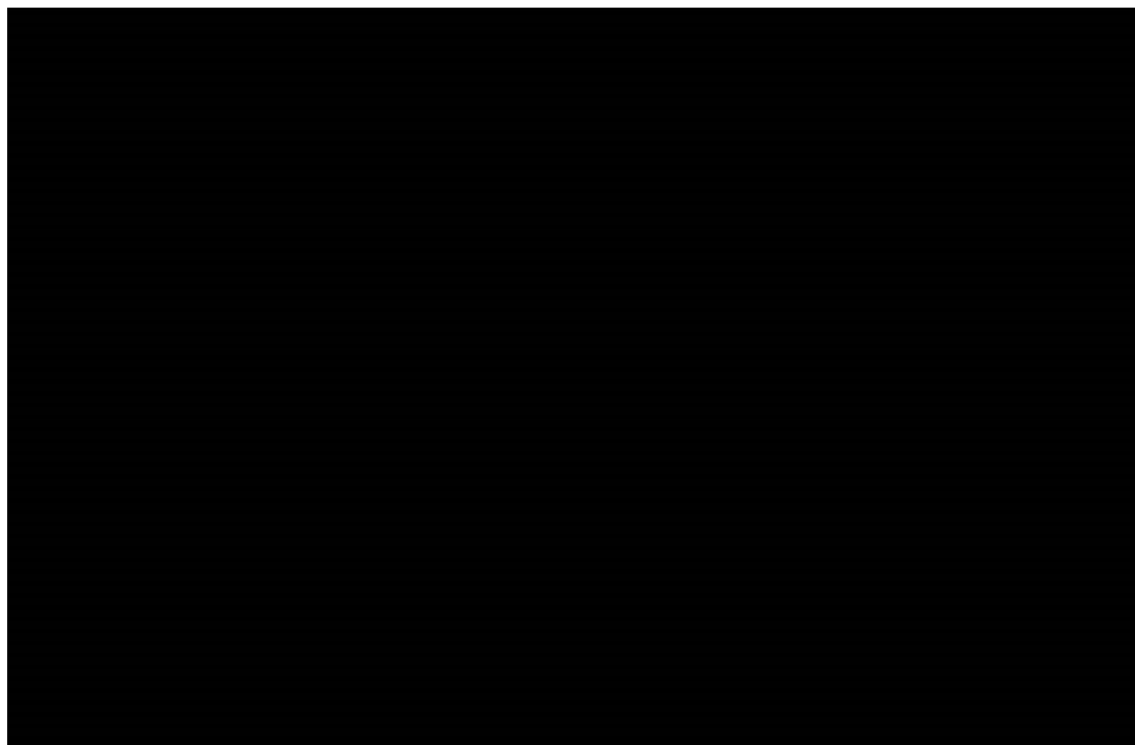
Tabela 73.**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD z badania CheckMate 649 – NIV + CT**

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	3043	3047
Gamma	3038	3046
Uogólniony gamma	3040	3052
Gompertza	3041	3049
Log-logistyczny	3078	3087
Log-normalny	3106	3115
Weibulla	3038	3046
Sklejany z 1 węzłem – hazard	3040	3052
Sklejany z 2 węzłami – hazard	3041	3058

Rozkład	AIC	BIC
Sklejany z 1 węzłem – normalny	3043	3055
Sklejany z 2 węzłami – normalny	3043	3060
Sklejany z 1 węzłem – szanse	3053	3066
Sklejany z 2 węzłami – szanse	3050	3067

Tabela 74.
TTD w różnych punktach czasowych – NIV + CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)
Krzywa KM	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■
Gamma	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■
Gompertza	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■
Log-normalny	■	■	■
Weibulla	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – hazard	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – hazard	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – normalny	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – normalny	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – szanse	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – szanse	■	■	■

Wykres 22.**Najlepiej dopasowane krzywe parametryczne oraz krzywa KM dla TTD – NIV + CT****CT**

Wartości kryteriów AIC i BIC dla porównywanych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli. Najlepiej dopasowane do danych z badania CheckMate 649 są rozkłady sklejanya z 1 węzłem – szanse i sklejanya z 2 węzłami – hazard. W analizie podstawowej uwzględniony został rozkład sklejanya z 1 węzłem – szanse. Krzywą KM i najlepiej dopasowane krzywe parametryczne przedstawiono na wykresie (Wykres 23). Niemniej jednak na potrzeby analizy uwzględniona została krzywa KM ([redacted]), a krzywa parametryczna wykorzystana została wyłącznie w okresie, którego krzywa KM nie obejmuje (szczegóły w rozdz. 3.7.1).

Tabela 75.**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD z badania CheckMate 649 – CT**

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	2650	2655
Gamma	2652	2660
Uogólniony gamma	2647	2659
Gompertza	2644	2652
Log-logistyczny	2654	2662
Log-normalny	2697	2705
Weibulla	2652	2661
Sklejany z 1 węzłem – hazard	2649	2661
Sklejany z 2 węzłami – hazard	2621	2637

Rozkład	AIC	BIC
Sklejany z 1 węzłem – normalny	2632	2644
Sklejany z 2 węzłami – normalny	2628	2644
Sklejany z 1 węzłem – szanse	2621	2634
Sklejany z 2 węzłami – szanse	2623	2640

Tabela 76.
TTD w różnych punktach czasowych – CT

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok (%)	2 rok (%)
Krzywa KM	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■
Gamma	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■
Gompertza	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■
Log-normalny	■	■	■
Weibulla	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – hazard	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – hazard	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – normalny	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – normalny	■	■	■
Sklejany z 1 węzłem – szanse	■	■	■
Sklejany z 2 węzłami – szanse	■	■	■

Wykres 23.

Najlepiej dopasowane krzywe parametryczne oraz krzywa KM dla TTD – CT

