



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego:**

**B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka
przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.68.2022

Data ukończenia: 15.03.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPOX/XELOX	kapecytabina, oksaliplatyna
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1
CT/CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFOX	5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna;
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

JGCA	The Japanese Research Society for Gastric Cancer
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTCO TCP	Konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology (hiszp. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	16
3.2. Problem zdrowotny.....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	31
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48

4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Źródła.....	80
14.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.11.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1806.2022.18.PTO
PLR.4500.1807.2022.15.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
 - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518: [REDACTED]
 - Opdivo, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Polska, 00-609, Warszawa,
Al. Armii Ludowej, 26

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.11.2022 r., znak PLR.4500.1806.2022.18.PTO, PLR.4500.1807.2022.15.PTO (data wpływu do AOTMiT 30.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.01.2023 r., znak OT.4231.68.2022.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.02.2023 r. pismem z dnia 06.02.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Nivolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, ██████████, Kraków – sierpień 2022.
- Analiza kliniczna, Nivolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo – żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, ██████████, Kraków – sierpień 2022.
- Analiza ekonomiczna, Nivolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo – żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, ██████████, Kraków – sierpień 2022.
- Analiza wpływu na budżet, Nivolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, ██████████, Kraków – sierpień 2022.
- Analiza racjonalizacyjna Nivolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo – żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, ██████████, Kraków – sierpień 2022.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.68.2022.IT.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518; Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501
Kod ATC	L01FF01
Substancja czynna	nivolumab
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Nivolumab (Opdivo), stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5 fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipłatyne – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 100%;"></div>

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie wg zapisów w programie lekowym</p>	<p>[Redacted text]</p>	
<p>Kryteria wyłączenia z leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
Czas leczenia w programie	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Źródło: ChPL Opdivo (ostatnia aktualizacja 07.12.2022), zapisy uzgodnionego programu lekowego

Komentarz Agencji:

Oprócz wnioskowanych prezentacji do obrotu dopuszczone są także opakowania zawierające fiołkę 12 ml i 24 ml.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tyko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u></p>

	<p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p><u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku</u></p> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszej oceny wpływu ipilimumabu na skuteczność i toksyczność skojarzonego schematu stosowania niwolumabu z ipilimumabem, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i złożyć wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania niwolumabu z ipilimumabem wobec monoterapii niwolumabem u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i z właściwym spektrum poziomu ekspresji PD-L1. Badanie należy przeprowadzić zgodnie z zatwierdzonym protokołem. 2. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z drugiej analizy okresowej oraz końcową analizę OS dla badania fazy 3. CA209577. 3. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z 2. analizy IA (ang. interim analysis, IA) oraz końcową analizę OS dla badania fazy 3. CA209274 w populacji z PD-L1 $\geq 1\%$.

Źródło: ChPL Opdivo (ostatnia aktualizacja 07.12.2022)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka obejmującego m.in. płuco, nerki, pęcherz moczowy, drogi żółciowe, skórę, trzustkę i jelito grube.

W zakresie ocenianych w ramach niniejszego wniosku wskazań, nie zidentyfikowano stanowisk i rekomendacji dotyczących leku Opdivo w leczeniu raka żołądka. W zakresie terapii raka przełyku, niwolumab był przedmiotem oceny Agencji w 2021/2022 r. (zlecenie w BIP Agencji nr [167/2021](#)).

Ponadto Agencja oceniała produkt leczniczy Opdivo w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – niwolumab stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej oraz w leczeniu zaawansowanym raka przełyku - niwolumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia) (zlecenie w BIP Agencji nr [144/2022](#)).

Kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Warto także wspomnieć, że w 2022 r. Agencja oceniała produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w zbliżonym do analizowanego wskazaniu, tj. w leczeniu I linii zaawansowanego nieoperacyjnego raka przełyku lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (zlecenie w BIP Agencji nr [16/2022](#)). W wyniku ww. oceny wydane zostały pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN 05909991220501, Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909991220518, <p>w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (nivolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (nivolumab) oraz Yervoy (ipilimumab).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, . Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN:05909991220518, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Nivolumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia populacji do pacjentów w skali ECOG = 0-1. Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Za refundacją nivolumabu przemawia skuteczność w zakresie OS, poprawa jakości życia, profil bezpieczeństwa porównywalny do obecnie refundowanych komparatorów, a także możliwość zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, wynikami z badania ATTRACTION 3 oraz wysokim wpływem na budżet, populacja powinna być ograniczona do pacjentów w skali ECOG = 0 -1</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie nivolumabu (NIWO) u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z monoterapią taksanami (CHT), w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77, p=0,019; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79, p=0,0264). Należy podkreślić, że oprócz monoterapii taksanami (paklitaksel i docetaksel), jako komparator wskazano irynotekan, który jest substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej brak jest badań umożliwiających porównanie tych technologii, co stanowi główne ograniczenie wnioskowania z przedłożonego raportu wnioskodawcy (...)</p> <p>Nivolumab jest rekomendowany, przez wytyczne amerykańskie, w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, jako leczenie preferowane (kategorii 1) u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (NCCN 2021, ASCO 2021). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty i stanowisko Rady Przejrzystości, w tym również niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet uzasadnione jest pogłębienie zaproponowanego RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> – Opdivo, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518: [REDACTED] – Opdivo, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca: 1144.0, Niwolumab
	[REDACTED]
	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Treść wnioskowanego wskazania określona przez zapisy programu lekowego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym. Program lekowy wskazuje konkretne schematy chemioterapii, z którymi ma być stosowany niwolumab, tj. CAPOX i FOLOX. Z kolei zapisy ChPL Opdivo mówią ogólnie o połączeniu niwolumabu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Niemniej jednak wymienione w programie lekowym schematy chemioterapii są zgodne z tymi, które stosowane były w badaniu rejestracyjnym CheckMate 649, na którym oparta jest niniejsza analiza kliniczna. Szczegółowe zestawienie kluczowych zapisów programu z danymi z badania CheckMate 649 oraz zapisami ChPL Opdivo zawarto w rozdz. 8.

Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności i grupa limitowa

Analitycy nie zgłaszają uwag do proponowanych warunków refundacji.

Proponowana cena [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego.

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

Rak żołądka

Definicja

Nowotwór może rozwinąć się w każdej z części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odzwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę.

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (*adenocarcinoma*). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielejającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań wyniosła ogółem ok. 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet.

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko 5 tys. pacjentów.

Źródło: KRN 2020

Rokowanie

Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Źródło: Szczeklik 2021

Rak przełyku

Definicja

Nowotwór złośliwy rozwijający się w przełyku. Wśród nowotworów złośliwych przełyku wyróżniamy: raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (>90% przypadków) oraz inne – mięsaki, rakowiaki i chłoniaki. W prawie ¾ przypadków gruczolakorak występuje w części dalszej przełyku, a ½ przypadków raka płaskonabłonkowego – w części środkowej. Najrzadziej (≤10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

Liczba zachorowań w Polsce w 2020 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 976 mężczyzn i 343 kobiety. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 24. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2020 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,6 tys. pacjentów.

Źródło: KRN 2020

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od lokalizacji nowotworu, zaawansowania w chwili rozpoznania oraz typu histologicznego. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w zaawansowanym stadium, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć to 5-10%.

Źródło: Szczeklik 2021

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16.0)

Definicja

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek. Powstały liczne definicje GEJ tworzone przez lekarzy klinicystów, radiologów i patologów. Należą do nich:

- definicja endoskopowa I – GEJ to miejsce, w którym kończy się nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku i zaczyna nabłonek cylindryczny żołądka – dokładne określenie tego punktu ma istotne znaczenie dla oceny endoskopowej przełyku Barretta;

- definicja endoskopowa II – górna granica fałdów żołądkowych – powszechnie stosowana definicja przez endoskopistów ze Stanów Zjednoczonych i Europy;
- definicja endoskopowa III – GEJ jest wyznaczone przez dolną granicę naczyń żylnych palisadowanych obecnych w błonie śluzowej i podśluzowej przelyku – definicja ta stosowana jest często w Japonii
- definicja radiologiczna – GEJ stanowi rejon dolnego zwieracza przelyku; • definicja morfologiczna – zazwyczaj ostra granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim przelyku a nabłonkiem gruczołowym wpustu żołądka;
- definicja anatomiczna nowotworów GEJ – klasyfikacja Siewerta-Stein – dzieli raki gruczołowe GEJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przelyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej GEJ, oraz typ III, tj. raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej GEJ). Klasyfikacja Siewerta jest stosowana przez College of American Pathologists.

Raki gruczołowe połączenia przelykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza. Raki gruczołowe posadowane w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przelyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka (zalecane obecnie określenie to „raki proksymalnej części żołądka”, nie należy stosować określenia „raki wpustu”).

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne to trudności w połykaniu, krwawe wymioty, późna dysfagia i dyspepsja.

Czynniki ryzyka:

- zakażenie *Helicobacter pylori* i choroba wrzodowa (szczep CagA) – zakażenie tym szczepem zmniejsza ryzyko rozwoju przelyku Barretta,
- choroba refluksowa,
- palenie tytoniu (znacznie mniej wyraźne niż w raku gruczołowym przelyku),
- metaplasja jelitowa w błonie śluzowej żołądka (ryzyko jest mniejsze niż w obszarze przelyku Barretta),
- dysplazja w błonie śluzowej proksymalnej części żołądka. Zaburzenia genetyczne w rakach GEJ:
- mutacja EGFR,
- mutacja HER2, cMYC, SMAD4, DCC,
- mutacja TP53 – w większości zmian GEJ.

Źródło: AWA nr OT.4231.67.2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane podane przez ankietowanego eksperta klinicznego

Tabela 5. Liczebność wnioskowanej populacji według oszacowań eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Parametr	Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/ przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	7 500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	6 500 (w tym około 1 000 chorych spełniających kryteria programu)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	40% = 400 chorych

Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne na podstawie informacji Krajowego Rejestru i Narodowego Funduszu Zdrowia.
---	--

Dane na podstawie KRN

Tabela 6. Zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce według Krajowego Rejestru Nowotworów

Wg rozpoznania ICD-10		Liczba zachorowań		
		2018	2019	2020
C15: Rak przełyku	Mężczyźni	1 161	1 139	976
	Kobiety	307	331	343
	Ogółem	1 468	1 470	1 319
C16: Rak żołądka	Mężczyźni	3 246	3 230	2 856
	Kobiety	1 860	1 870	1 649
	Ogółem	5 106	5 100	4 505
C15-C16 ogółem		6 574	6 570	5 824

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji KRN

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- European School of Oncology (ESO): <https://www.eso.net/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.01.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *rak przełyku, rak połączenia przełykowo-żołądkowego, rak żołądka, płaskonabłonkowy rak przełyku, gruczolowy rak przełyku, (o)esophageal cancer, gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma, gastric cancer.*

W związku z faktem, iż europejskie wskazanie rejestracyjne niwolumabu (lek Opdivo) zostało rozszerzone o możliwość stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku u pacjentów, u których CPS wynosi ≥ 5 w październiku 2021 r., zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy wytycznych opublikowanych najpóźniej w 2021 roku. W stosunku do odnalezionych wytycznych krajowych, nie zastosowano tego ograniczenia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 dokumentów z wytycznymi wydanymi przez osiem organizacji – dwa dokumenty polskie: konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka z 2022 roku oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2015 roku (PTOK), dwa dokumenty amerykańskie: American Society of Clinical Oncology z 2023 roku (ASCO) oraz National Comprehensive Cancer Network z 2022 roku (NCCN) (osobne wytyczne dla leczenia raka przełyku i raka żołądka), a także dokumenty ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology z 2022 roku (ESMO) (osobne wytyczne dla leczenia raka przełyku i raka żołądka), kanadyjskie: Alberta Health Services z 2021 roku (AHS) (osobne wytyczne dla leczenia raka przełyku i raka żołądka), japońskie: The Japanese Research Society for Gastric Cancer z 2021 roku (JGCA) oraz hiszpańskie Spanish Society of Medical Oncology z 2021 roku (SEOM).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTCO TCP 2022 (Polska)	<p>Konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny; dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych; u chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
	<p>Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego</p> <p>Leczenie chirurgiczne należy zaoferować wszystkim chorym na resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku, których stan ogólny i wydolność fizjologiczna pozwalają na wykonanie takiej operacji. U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Chemioterapia paliatywna</i> <p>Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.</p> <p>W leczeniu raka gruczołowego przełyku stosuje się te same schematy CTH jak w terapii raka. Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami <u>platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem</u>. U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną. W leczeniu drugiej linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na CTH pierwszej linii, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu.</p> <p>W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anti-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej <u>cisplatyna z FU</u>). Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania.</p> <p>Skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
PTOK 2015 (Polska)	<p>Leczenie raka żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Leczenie uogólnionego raka żołądka</i> <p>Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć zamiast wykorzystywania ciągłych wlewów. Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX — tab. 7). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetykami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyną oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczyń przeżyć 47% wobec 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu pierwszej linii chorych z rakiem wykazującym nadmierną ekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadmierną ekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana — 17,9 wobec 12,3 miesiąca). Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. W badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji japońskiej wykazano porównywalną aktywność irynotekanu i paklitakselu w schemacie cotygodniowym. W leczeniu drugiej linii ramucyrumab (przeciwciało monoklonalne antagonizujące receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń — VEGFR-2, ang. vascular endothelial growth factor 2) w monoterapii ma przewagę wobec placebo w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Udało się również wykazać wydłużenie przeżyć u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem wobec samodzielnej CHT. Bez względu na różnicę w wartościach median czasu całkowitego przeżycia wynosiła 1,4 miesiąca w przypadku monoterapii oraz 2,2 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej (względne zmniejszenie ryzyka zgonu o ok. 20%).</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>

<p>ASCO 2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Immunoterapia i terapia celowana zaawansowanego raka żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Leczenie pierwszej linii</i> <p>1. W przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem HER2, z gruczolakorakiem żołądka (AC) oraz PD-L1 i dodatnim wynikiem (CPS) ≥ 5, zaleca się leczenie pierwszego rzutu niwolumabem w skojarzeniu z fluoropirymidyną lub chemioterapią opartą na związkach platyny (typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: MODERATE; siła zalecenia: STRONG).</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów HER2-ujemnych z AC żołądka i PD-L1 CPS 1-5, leczenie pierwszego rzutu niwolumabem w skojarzeniu z CT na bazie fluoropirymidyny i platyny można rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku. U chorych HER2-ujemnych z AC żołądka i PD-L1 CPS 0 zaleca się leczenie pierwszego rzutu CT na bazie fluoropirymidyny i platyny, bez dodatku niwolumabu. <p>2. Dla pacjentów HER2-ujemnych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), zaleca się leczenie pierwszego rzutu niwolumabem dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 lub pembrolizumabem dla PD-L1 CPS ≥ 10, w skojarzeniu z chemioterapią fluoropirymidyną i pochodnymi platyny (typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: LOW; siła zalecenia: STRONG).</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla pacjentów HER2-ujemnych z rakiem przełyku lub GEJ, terapia pierwszego rzutu niwolumabem dla pacjentów z PD-L1 CPS 1-5 lub pembrolizumabem dla pacjentów z PD-L1 CPS 1-10, w skojarzeniu z chemioterapią fluoropirymidyną i pochodnymi platyny może być zalecana w indywidualnych przypadkach. Dla pacjentów HER2-ujemnych z rakiem żołądka i PD-L1 CPS 0 lub PD-L1 i wskaźnikiem proporcji guza (TPS) 0%, jako terapia pierwszego rzutu zalecana jest chemioterapia na bazie fluoropirymidyny i platyny, bez dodatku inhibitorów białka programowanej śmierci komórkowej 1. <p>3. U pacjentów z HER2-ujemnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC) i PD-L1 CPS ≥ 10 zaleca się pembrolizumab z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: HIGH; siła zalecenia: STRONG).</p> <p>4. U pacjentów z HER2-ujemnym ESCC i TPS PD-L1 $\geq 1\%$ zaleca się stosowanie niwolumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie lub niwolumabu z ipilimumabem (typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: MODERATE; siła zalecenia: STRONG).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>HIGH – Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowania efektu;</i></p> <p><i>MODERATE – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny;</i></p> <p><i>LOW – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu;</i></p> <p><i>VERY LOW – mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowania efektu;</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>STRONG – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji;</i></p> <p><i>WEAK – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość dobrze poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znacząca ich liczba by tego nie zrobiła.</i></p>
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p>Postępowanie w zaawansowanym i przerzutowym raku przełyku</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Leczenie choroby miejscowej i lokalnej</i> <p>Wielodyscyplinarna ocena i planowanie przed jakimkolwiek leczeniem są obowiązkowe [IV, A]. W doświadczonych ośrodkach metodą z wyboru jest MIO [II, A]. Endoskopowa resekcja <i>en bloc</i>, przy użyciu EMR lub ESD, jest preferowana w przypadku zmian z dysplazją śródnapłonkową dużego stopnia i większości guzów T1 [III, A]. W przypadku obu podtypów histologicznych pacjentom z zajęтыми marginesami głębokiej resekcji endoskopowej lub istotnymi czynnikami ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych należy zaproponować dalszą operację resekcyjną z odpowiednią limfadenektomią [III, A]. Przed- i okołoperacyjnie należy rozważyć u wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem resekcyjnym ChT lub CRT [I, A]. Miejscowo zaawansowany SCC przełyku należy leczyć za pomocą CRT, po której następuje operacja [I, A] lub ostateczna CRT pod ścisłym nadzorem i operacją ratunkową w przypadku miejscowego utrzymywania się lub progresji guza [II, B]. Ostateczna CRT jest zalecana w przypadku guzów zlokalizowanych w szyjce macicy, gdzie operacja wiązałaby się z laryngektomią [III, B].</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Postępowanie w przerzutowej i zaawansowanej chorobie</i> <p><u>Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanej choroby</u></p> <p>ChT pierwszej linii z platyną i fluoropirymidyną jest zalecana jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczzonego SCC (ang. oesophageal squamous-cell carcinoma, rak płaskonabłonkowy przełyku) [II, A]. Zmniejszona dawka oksaliplatyny i kapecytabiny stanowi alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do pełnej dawki ChT [I, A]. Chemioterapia + pembrolizumab jest zalecana w zaawansowanym, nieleczonym SCC przełyku. Największą korzyść obserwuje się u pacjentów z PD-L1 CPS 10 [I, A]; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; Leczenie zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) dotyczy guzów z PD-L1 CPS 10, z kolei leczenie zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) jest niezależne od ekspresji PD-L1]. Chemioterapia + niwolumab jest zalecana u chorych z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z TPS 1% [I, A; Ocena ESMO MCBS v1.1: 4]. Nivolumab wraz z ipilimumabem</p>

	<p>można podawać, ale należy wziąć pod uwagę mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych oraz zwiększone ryzyko wczesnej progresji i zgonu u chorych leczonych bez ChT [I, B; Ocena ESMO MCBS v1.1: 4].</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>I – Dane naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego dobra jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badania z randomizacją bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>A – Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p>
	<p>Postępowanie w zaawansowanym i przerzutowym raku żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Leczenie choroby miejscowej i lokalnej</i> <p>Wielodyscyplinarne planowanie leczenia przed podjęciem decyzji o leczeniu jest obowiązkowe [IV, B].</p> <p>Chemioterapia przed/okołooperacyjna – jest zalecana u chorych na resekcyjnego raka żołądka w stopniu zaawansowania >IB [I, A]. Jeśli to możliwe, należy zastosować trójlekową chemioterapię obejmującą fluoropirimidynę, związek platyny i docetaksel [I, A]. Okołooperacyjne stosowanie FLOT jest standardem postępowania u pacjentów, którzy są w stanie tolerować potrójny schemat leków cytotoksycznych [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 punktacja: A]. U chorych niekwalifikujących się do trójpletowej ChT zaleca się skojarzenie fluoropirimidyny z cisplatyną lub oksaliplatyną [II, B].</p> <p>Leczenie adjuwantowe – u chorych na raka żołądka w stopniu zaawansowania >IB, którzy przeszli operację bez zastosowania przedoperacyjnej ChT, zalecana jest adjuwantowa ChT [I, A]. U pacjentów, którzy przeszli operację z wyraźnymi marginesami (R0), pooperacyjna RT nie przynosi dodatkowych korzyści i nie powinna być stosowana [I, D]. U pacjentów poddawanych około- lub pooperacyjnej ChT dodanie pooperacyjnej RT nie przynosi dodatkowych korzyści i nie powinno być stosowane [I, E]. U pacjentów, którzy nie otrzymali przedoperacyjnej ChT i nie przeszli odpowiedniej nektomii węzłów chłonnych D2, można rozważyć uzupełniającą CRT [I, C]. U pacjentów, którzy przeszli operację z zajęтыми marginesami (R1), adjuwantowa RT lub CRT może być rozważana jako indywidualne zalecenie, ale nie jest standardem [IV, C]. U pacjentów z rakiem żołądka MSI-H, którzy przeszli operację radykalną, nie można zalecić adjuwantowej ChT [IV, D], ale jeśli konieczna jest odpowiedź na zmniejszenie stopnia zaawansowania guza przed operacją, zaleca się FLOT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Postępowanie w przerzutowej i zaawansowanej chorobie</i> <p><u>Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanej choroby</u></p> <p>Zalecana jest chemioterapia pierwszego rzutu z <u>platyną i fluoropirimidyną</u>. Preferowana jest oksaliplatyna, zwłaszcza u starszych pacjentów [I, A]. S-1 jest powszechnie stosowany u pacjentów pochodzenia azjatyckiego [I, A]. Ze względu na wyższy poziom toksyczności i niepewną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z zalecanymi schematami leczenia dubletowego, nie zaleca się leczenia trójlekowego pierwszego rzutu opartego na taksanie jako standardowego postępowania [I, C]. <u>Irynotekan + 5-FU</u> można uznać za alternatywną opcję dla pacjentów nietolerujących związków platyny [II, B]. <u>Trastuzumab + ChT</u> jest zalecany u chorych z guzami HER2-dodatnimi [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; Wynik ESCAT: I-A]. <u>Niwolumab + chemioterapia</u> jest zalecaną opcją w zaawansowanym, nieleczonym raku żołądka, OGJ i przełyku z PD-L1 CPS 5 [I, A; Ocena ESMO-MCBS v1.1: 4]. <u>Pembrolizumab</u> jest zarejestrowany dla pacjentów z AC przełyku i OGJ z ekspresją PD-L1 CPS 10 [II, C; Ocena ESMO-MCBS v1.1: 4].</p> <p>Algorytm postępowania u chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka żołądka przedstawiono poniżej:</p>

	<p>Rysunek 1. Algorytm postępowania u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem żołądka [ESMO 2022]</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>I – Dane naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego dobra jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>A – Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p>
<p>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia systemowa nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawrotowej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do leczenia miejscowego)</i> <p>Terapia pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksaliplatyna jest na ogół preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność; <p>Preferowane schematy w leczeniu gruczolakoraka HER2 negatywnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nivolumab w skojarzeniu z fluoropirymidyną (fluorouracylem lub kapecytabiną) i oksaliplatyną</u> w przypadku guzów z poziomem ekspresji PD-L1 według CPS >5 (kategoria 1);

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)	
First-Line Therapy • Oxaliplatin is generally preferred over cisplatin due to lower toxicity.	
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive adenocarcinoma ^f Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab ³ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1) ^{a,11} • HER2 overexpression negative ^f Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1)^{g,h,12} Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and oxaliplatin ^{13,14} Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and cisplatin ^{13,16-18}	
Other Recommended Regimens • HER2 overexpression positive adenocarcinoma ^f Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab ³ and pembrolizumab ^{9,h,19} Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab ³ and pembrolizumab ^{9,h,19} • Fluorouracil ^{b,i} and irinotecan ²⁰ • Paclitaxel with or without cisplatin or carboplatin ^{1,21-25} • Docetaxel with or without cisplatin ^{1,26-29} • Fluoropyrimidine ^{1,17,30,31} (fluorouracil ^b or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil ^{b,i,32,33} • Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B) ^{1,34}	
Useful in Certain Circumstances • HER2 overexpression negative ^f Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B) ^{9,h,12}	
<p>Rysunek 2. Wytyczne terapii systemowej w nieoperacyjnej chorobie miejscowo zaawansowanej, nawrotowej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do terapii miejscowej) [NCCN 2022]</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej; Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników; Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem);</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawrotowej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do leczenia miejscowego) <p>Terapia pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy terapii systemowej pierwszego rzutu z dwoma lekami cytotoksycznymi są preferowane ze względu na niższą toksyczność. Stosowanie trzech leków powinno być zarezerwowane dla pacjentów w największym stopniu sprawności. • Oksaliplatyna jest na ogół lepiej tolerowana przez pacjentów niż cisplatylna. • Korzystne schematy leczenia choroby u pacjentów z nadekspresją HER2-ujemną obejmują niwolumab w połączeniu z fluoropirymidyną (fluorouracylem lub kapecytabiną) i oksaliplatyną, w szczególności u pacjentów z gruczolakorakiem z poziomem ekspresji PL-D1 przy CPS>5 (kategoria 1) lub CPS <5 (kategoria 2B). <p>Ponadto niwolumab jest preferowany (kategoria 1) dla pacjentów z chorobą resztkową po przedoperacyjnej chemioradioterapii oraz w leczeniu drugiego lub kolejnego rzutu raka przełyku (kategoria 1).</p>	
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)	
First-Line Therapy • Oxaliplatin is generally preferred over cisplatin due to lower toxicity.	
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive adenocarcinoma ^g ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab ³ ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1) ^{a,18} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil^b or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab for adenocarcinoma only (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 5; category 2B for PD-L1 CPS <5)^{e,h,19} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab (category 2A for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS <10) ^{e,h,20} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS <10) ^{e,h,20} ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and oxaliplatin ²¹⁻²³ ▶ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^b or capecitabine) and cisplatin ^{21,24-26}	

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
	<p>Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)</p> <p>Second-Line or Subsequent Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dependent on prior therapy and PS <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma (category 1)^{e,h,43} • Pembrolizumab⁴⁴ <ul style="list-style-type: none"> ▶ For second-line therapy for esophageal squamous cell carcinoma with PD-L1 expression levels by CPS of ≥ 10 (category 1)⁴⁴ • Ramucirumab and paclitaxel for adenocarcinoma (category 1 for EGJ adenocarcinoma; category 2A for esophageal adenocarcinoma)⁴⁵ • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma⁴⁶ • Docetaxel (category 1)^{36,37} • Paclitaxel (category 1)^{31,33,47} • Irinotecan (category 1)⁴⁷⁻⁵⁰ • Fluorouracil^{b,1} and irinotecan^{48,51,52} • Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy for EGJ adenocarcinoma (category 1)⁵³
	<p>Rysunek 3. Wytuczne terapii systemowej w nieoperacyjnej chorobie miejscowo zaawansowanej, nawrotowej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do terapii miejscowej) [NCCN 2022]</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji</p> <p>2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji</p> <p>2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN</p> <p>3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji</p> <p>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej</p> <p>Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników</p> <p>Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem)</p>
AHS 2021 (Kanada)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka i raka przełykowo-żołądkowego</p> <p>Guzy obejmujące połączenie przełykowo-żołądkowe (GEJ) z epicentrum guza nie dalej niż 2 cm w proksymalnej części żołądka są klasyfikowane jako raki przełyku, a nie żołądka. Natomiast guzy GEJ, których epicentrum znajduje się ponad 2 cm w proksymalnej części żołądka, klasyfikowane są jako raki żołądka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stage Ia: <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy wykonać resekcję chirurgiczną zgodnie z zasadami onkologii (resekcja minimum D1 przez doświadczonego chirurga z celem usunięcia 16 lub więcej węzłów chłonnych). 2. Nie jest wskazane adjuwantowe leczenie miejscowe lub ogólnoustrojowe. • Stage Ib-IIIc: <ol style="list-style-type: none"> 1. Operację należy przeprowadzić z zachowaniem zasad onkologicznych (minimum resekcja D1 przez doświadczonego chirurga z celem zbadania 16 lub więcej węzłów chłonnych). Przed resekcją chirurgiczną należy rozważyć chemioterapię okołoperacyjną u pacjentów z klinicznym T2 lub przerzutami do węzłów chłonnych. • Stage IV (pierwsza linia): <ol style="list-style-type: none"> 1. Wskazane są manewry paliatywne w celu utrzymania i/lub poprawy jakości życia (np. wszczepienie stentu lub radioterapia w celu złagodzenia dysfagii, bólu, niedrożności lub krwawienia). 2. Schematy chemioterapii paliatywnej są generalnie kontynuowane tak długo, jak potwierdzona zostanie kurczenie się lub stabilizacja guza, jak długo działania niepożądane pozostają możliwe do opanowania, tak długo, jak pacjent chce kontynuować i tak długo, jak leczenie pozostaje medycznie uzasadnione. 3. Do rozważenia wczesne skierowanie do opieki paliatywnej. 4. U pacjentów z chorobą nieoperacyjną należy rozważyć wczesne skierowanie do dietetyka i onkologa psychospołecznego. <p>Pacjenci z HER-2 ujemnym rakiem:</p> <p>Preferowana oksaliplatyna/fluoropirymidyna lub FOLFIRI [Poziom wiarygodności: I]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metaanaliza sieciowa leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanego raka żołądka wykazała, że trójlewkowa chemioterapia antracyklinami i trójlewkowy schemat z użyciem docetakselu, cisplatyny, fluorouracylu (5FU) nie przyniosły korzyści w porównaniu z skojarzoną terapią fluoropirymidyną (FP: 5-fluorouracyl (5FU) lub kapecytabina) pod względem przeżycia całkowitego (OS) lub przeżycia bez progresji choroby (PFS) i odnotowano zwiększoną toksyczność. 2. Skojarzona terapia fluoropirymidyny zawierająca oksaliplatynę lub irynotekan znacznie poprawiła całkowity czas przeżycia w porównaniu z fluoropirymidyną plus cisplatyną (dla fluoropirymidyny plus irynotekan HR dla zgonu wyniósł 0,85, 95% CI 0,71-0,99; dla fluoropirymidyny plus oksaliplatyna HR wyniósł 0,83, 95% CI 0,71-0,98). Skojarzenie cisplatyny i fluoropirymidyny było również związane z większą toksycznością stopnia 3 lub 4. <p>Pozostałe rekomendowane opcje leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FOLFOX/CAPOX – w czterech badaniach III fazy porównano oksaliplatynę ze schematami opartymi na cisplatynie (w tym ECF), co sugeruje podobną skuteczność. Metaanaliza badania REAL-2 i dwóch randomizowanych badań fazy II porównujących schematy oksaliplatyny ze schematami opartymi na cisplatynie wykazała, że oksaliplatyna była związana ze znaczącą poprawą PFS (HR 0,88; 95% CI 0,80-0,98) i przeżycia całkowitego (HR dla zgonu) 0,88, 95% CI 0,78-0,99) i z mniejszą liczbą neutropenii, niedokrwistości, łysienia i incydentów zakrzepowo-zatorowych, ale z większą neurotoksycznością i biegunką.

	<p>2. FOLFIRI – odpowiedni schemat pierwszego lub drugiego rzutu dla pacjentów z ECOG 0-2: irynotekan (180 mg/m² dożylnie w ciągu 90 minut) i leukoworyna (400 mg/m² dożylnie w ciągu dwóch godzin), a następnie 5-fluorouracyl (2400 mg/m² dożylnie w 46-godzinny wlew) co 2 tygodnie. FOLFIRI, a następnie ECX porównano z sekwencją odwrotną w pierwszej linii połączenia GE z przerzutami/gruczolakoraka żołądka. Dawkowanie i czas podawania kapecytabiny w ramieniu ECX (kapecytabina doustna 1 g/m² pc. 3 tygodnie) był inne niż w badaniu REAL-2. FOLFIRI, a następnie ECX był lepszy od strategii odwrotnej w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas do niepowodzenia leczenia (5,08 miesiąca w porównaniu z 4,24 miesiąca, HR 0,77, CI95% 0,63-0,83, p = 0,008), jednak OS (9,5 miesiąca w porównaniu z 9,7 miesiąca; p=0,95) i PFS (5,3 miesiąca w porównaniu z 5,8 miesiąca; p=0,96) były podobne w obu sekwencjach. Pacjenci, którzy otrzymali ECX pierwszej linii, mieli wyższe wskaźniki toksyczności stopnia 3/4, zwłaszcza hematologicznej.</p> <p>3. Niwolumab z FOLFOX/CAPOX (CPS≥5) – w badaniu ATTRACTION-4 41 pacjentów w Japonii, Korei lub na Tajwanie losowo przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab lub placebo z chemioterapią (SOX lub CapeOx). W tym badaniu z dwoma pierwszorzędnymi punktami końcowymi pacjenci leczeni niwolumabem i chemioterapią mieli dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (mediana PFS 10,45 miesiąca w porównaniu z 8,34 miesiąca w przypadku samej chemioterapii (HR: 0,68, 95% CI: 0,51-0,90, p<0,001). nie było poprawy w zakresie przeżycia całkowitego. Badanie Checkmate 64942 było międzynarodowym badaniem (obejmującym populację z Azji, Ameryki Północnej i reszty świata), w którym pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab z chemioterapią (Nivolumab + XELOX lub Nivolumab + FOLFOX) lub samą chemioterapią (XELOX lub FOLFOX). W badaniu tym wykazano statystycznie znamienne poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów po dodaniu niwolumabu w grupie PD-L1 CPS≥5 (mediana OS 14,4 miesiąca w porównaniu z 11,1 miesiąca w grupie otrzymującej samą chemioterapię; HR: 0,71, 95% CI: 0,59-0,86, p<0,001). Ponadto korzyść w zakresie OS obserwowano również w drugorzędowych punktach końcowych analizujących pacjentów z PD-L1 CPS≥1, jak również u wszystkich pacjentów zrandomizowanych. Podobnie zaobserwowano korzyści w zakresie PFS, ogólnej odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi u pacjentów otrzymujących niwolumab.</p> <p>4. Pembrolizumab – w badaniu III fazy KEYNOTE-062 763 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub łącza żołądkowo-jelitowego z CPS > 1 losowo przydzielono do grupy otrzymującej pembrolizumab, chemioterapię (cisplatyna plus fluoropirymidyna) lub terapię skojarzoną. Pembrolizumab nie był gorszy od samej chemioterapii pod względem przeżycia całkowitego. W eksploracyjnej analizie pacjentów z CPS > 1 wystąpiła klinicznie znacząca poprawa mediany całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią (17,4 vs 10,8 miesiąca, HR 0,69, 95% CI 0,49-0,97). II. W tej chwili dodanie pembrolizumabu do chemioterapii nie wykazało wystarczającej poprawy wyników, aby uzasadnić związaną z tym toksyczność.</p> <p>5. Schematy złożone oparte na kapecytabinie – schematy leczenia skojarzonego oparte na kapecytabinie (np.: ECX, EOX, CX) zapewniają wyższy odsetek odpowiedzi (45,6% vs 38,4%, OR 1,38, CI95% 1,10-1,73, p = 0,006) i całkowity czas przeżycia (HR 0,87, CI95% 0,77-0,98, p = 0,02) w porównaniu z chemioterapią skojarzoną opartą na 5-fluorouracylu (np.: ECF, EOF, CF). Oksaliplatyna jest preferowaną platyną, ponieważ zmniejsza ryzyko zgonu (HR 0,88, CI95% 0,78-0,99, p = 0,04), progresji (HR 0,88, CI95% 0,80-0,98, p = 0,02) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p>Poziom dowódów:</p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p>
	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku</p> <p><i>Zalecenia dla chorych na raka przełyku niekwalifikujących się do operacji, u których nie jest możliwa resekcja choroby z przyczyn medycznych lub technicznych</i></p> <p>Pierwotna („ostateczna”) chemioradioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane: oksaliplatyna + leukoworyna, a następnie 5-fluorouracyl bolus, schemat ten wiąże się z mniejszym zapaleniem błony śluzowej, łysieniem i toksycznością nerek oraz liczbowo mniejszą liczbą toksycznych i nagłych zgonów, ale bez różnicy w całkowitym przeżyciu, przeżyciu wolnym od progresji i wskaźniku pCR (poziom dowódów 1). • Alternatywnie zaleca się cisplatynę i 5-fluorouracyl. Protokół ten zapewnia 5-letni całkowity wskaźnik przeżycia wynoszący 27% (w porównaniu do 0% w przypadku samej radioterapii). <p>Schematy te wymagają umieszczenia wkłucia centralnego, cewnika centralnego z dostępu obwodowego lub portu.</p> <p>Zalecenia dla chorych z przerzutowym gruczolakorakiem przełyku Ocena ekspresji białka HER2 za pomocą immunohistochemii lub hybrydyzacji <i>in situ</i> jest zalecana w celu wybrania pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem przełyku/żołądka do leczenia opartego na trastuzumabie.</p> <p>Ocena ekspresji białka HER2 za pomocą immunohistochemii lub hybrydyzacji <i>in situ</i> jest zalecana w celu wybrania pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem przełyku/żołądka do leczenia opartego na trastuzumabie.</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące terapii systemowej przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku. Preferowanym schematem pierwszego rzutu jest połączenie platyny z fluoropirymidyną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem przełyku stanowili około 10% pacjentów w badaniu REAL-2. Schematy leczenia skojarzonego oparte na kapecytabinie (np.: ECX, EOX, CX) zapewniają wyższy odsetek odpowiedzi (45,6% vs 38,4%, OR 1,38, CI95% 1,10-1,73, p = 0,006) i całkowity czas przeżycia (HR 0,87,

	<p>CI95% 0,77- 0,98, p = 0,02) w porównaniu z chemioterapią skojarzoną opartą na 5-fluorouracylu (np.: ECF, EOF, CF).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECX oferuje medianę przeżycia około 10 miesięcy i roczne przeżycie około 40%33. Podawany jest w cyklach trzytygodniowych, w których pierwszego dnia podaje się epirubicynę (50 mg/m² IV przez 20 minut) i cisplatinę (60 mg/m² IV przez godzinę wraz z nawodnieniem). Kapecytabina (625 mg/m² doustnie co 12 godzin) jest podawana przez dwadzieścia jeden kolejnych dni. • Jeśli pacjent nie toleruje leków doustnych, ale pozostaje kandydatem do chemioterapii paliatywnej, należy rozważyć ECF. Podaje się go w cyklach trzytygodniowych, jak w przypadku ECX, ale zamiast kapecytabiny podaje się 5-fluorouracyl (200 mg/m²/dobę) w ciągłym wlewie dożylnym przez cewnik do żyły centralnej lub obwodowo wprowadzony cewnik centralny. • Różną opcją jest chemioterapia oparta na oksaliplatinie. Badanie fazy II oceniało FOLFOX (100 w przerzutowym raku płaskonabłonkowym przełyku. Odsetek odpowiedzi wyniósł 23,2%, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,7 miesiąca. <p>Wstępne dane z badania KEYNOTE-590 wykazały obiecujące wyniki. W badaniu randomizowano pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku (gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego, N=749) do grup otrzymujących chemioterapię pembrolizumabem z cisplatiną/5FU we wlewie w porównaniu z samą chemioterapią. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,8 miesiąca Pembrolizumab + chemioterapia wykazały lepsze OS u pacjentów z ESCC (mediana OS 12,6 miesiąca vs. 9,8 miesiąca; HR: 0,72; 95% CI: 0,43-0,75; p<0,001). Korzyść zaobserwowano u wszystkich pacjentów, ale głównie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.</p> <p>Druga linia leczenia:</p> <p>W badaniu ATTRACTION-3 randomizowano pacjentów z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku opornym lub nietolerującym wcześniejszej chemioterapii na niwolumab w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza (paklitaksel 100 mg/m² pc. co tydzień przez 6 tygodni, a następnie 1 tydzień przerwy) lub docetakselem (75 mg/m² pc. q3 tygodnie). Całkowite przeżycie uległo znacznej poprawie w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z chemioterapią (mediana 10,9 miesiąca w porównaniu z 8,4 miesiąca, HR 0,77, 95% CI 0,62-0,96; p=0,019). Nie stwierdzono istotnej różnicy w czasie przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu w porównaniu z chemioterapią (mediana 1,7 miesiąca vs. 3,4 miesiąca, HR 1,08, 95% CI 0,87–1,34). Wstępnie określona analiza interakcji nie wykazała istotnej interakcji efektu leczenia ze statusem PD-L1.</p> <p><u>Poziom dowódów:</u></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p>
SEOM 2021 (Hiszpania)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka przełyku</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leczenie pierwszego rzutu raka płaskonabłonkowego przełyku</i> <p>Standardowa chemioterapia pierwszego rzutu opiera się na solach platyny (cisplatiną lub oksaliplatiną) i fuoropirymidynie [5-fluorouracyl lub kapecytabina] (II, A). Zalecenie to opiera się głównie na ekstrapolacji badań klinicznych przeprowadzonych na gruczolakoraku przełyku i żołądka i jest stosowane rutynowo. U pacjentów z ligandem zaprogramowanej śmierci 1 (PDL1) połączony wynik pozytywny (CPS) ≥10 dodanie pembrolizumabu do schematu cisplatiną i fuoropirymidyny powinno być zalecane (I, A). W badaniu III fazy KEYNOTE-590 uczestniczyło 749 chorych na raka przełyku i raka żołądka typu 1 wg Siewerta, w większości ESCC (73%), losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab lub placebo plus 5-fluorouracyl i cisplatinę. Największą poprawę OS zaobserwowano w ESCC CPS≥10 (13,9 w porównaniu z 8,8 miesiąca; HR 0,57 [95% CI 0,43–0,75]; p<0,0001). Chociaż wykazano istotną korzyść w ESCC niezależnie od statusu CPS (OS 12,6 vs 9,8 miesiąca; HR 0,72 [95% CI 0,60–0,88]; p=0,0006), zanikała ona u pacjentów z CPS <10. W badaniu CheckMate 648 (przedstawionym w formie streszczenia) losowo przydzielono 970 pacjentów z ESCC do grup otrzymujących niwolumab z ipilimumabem, niwolumab z cisplatiną i fuorouracyl lub samą chemioterapią. Pacjenci leczeni niwolumabem i chemioterapią wykazywali poprawę OS w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie chemioterapią; efekt ten był większy u pacjentów z komórkami nowotworowymi PD-L1 (TPS) ≥ 1%. Pacjenci leczeni niwolumabem i ipilimumabem również wykazywali korzyść w zakresie OS w porównaniu z samą chemioterapią; zysk ten był głównie ograniczony do pacjentów z guzami TPS ≥1%. Wreszcie chińskie badanie ESCORT-1 (przedstawione w formie streszczenia) również wykazało korzyść w zakresie OS u pacjentów z ESCC po dodaniu kamrelizumabu do terapii pierwszego rzutu karboplatiną i paklitakselem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leczenie pierwszego rzutu gruczolakoraka przełyku</i> <p>Standardowa chemioterapia pierwszego rzutu opiera się na solach platyny (cisplatiną lub oksaliplatiną) i fuoropirymidynie (5-fluorouracyl lub kapecytabina) (I, A). To zalecenie opiera się na badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z rakiem żołądka i EAC. Oksaliplatiną może zastąpić cisplatinę i jest na ogół mniej toksyczna. Kapecytabina może zastąpić 5-fluorouracyl i jest wygodniejszą opcją w przypadku braku dysfagii. U pacjentów z ligandem zaprogramowanej śmierci 1 (PD-L1) połączony wynik pozytywny (CPS) ≥10, dodanie pembrolizumabu do schematu leczenia cisplatiną i fuoropirymidyną powinno być zalecane (II, A). U pacjentów z zaprogramowanym ligandem śmierci 1 (PD-L1) łącznie dodatni wynik (CPS) ≥5, należy zalecić dodanie niwolumabu do schematu oksaliplatiną i fuoropirymidyny (I, A). W dwóch badaniach III fazy, jednym wspomnianym powyżej, wykazano poprawę OS po dodaniu anty-PD1 do początkowej chemioterapii. W badaniu III fazy KEYNOTE-590 13% pacjentów (201) miało CPS ≥ 10 gruczolakoraka, a wyniki wykazały korzyści z dodania pembrolizumabu do chemioterapii (II, A). W badaniu III fazy CheckMate 649 zrandomizowano 1581 pacjentów z rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-</p>

	<p>przełykowego (GEJ) i gruczolakoraka przełyku bez HER2-dodatniego (13% z EAC i 8% z GEJ) do otrzymywania niwolumabu z ipilimumabem, niwolumabu z oksaliplatyną i fluorouracylem (XELOX lub FOLFOX) lub samej chemioterapii. Pacjenci z guzami PD-L1 CPS\geq5 odnieśli korzyść z połączenia niwolumabu i chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią (OS 14,4 vs. 11,1 miesiąca; HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; p<0,0001). Tej korzyści nie wykazano u pacjentów z guzami PD-L1 CPS <5 (niestratyfikowany HR dla OS 0,94 [0,78–1,13]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chemioterapia drugiego rzutu i nowe leki celowane</i> <p>Wybór leczenia zależy od stanu sprawności, typu histologicznego, nasilenia objawów, terapii pierwszego rzutu i analizy biomarkerów. CT jest standardem opieki; prawdopodobnie ulegnie to zmianie po wprowadzeniu immunoterapii (niwolumab, pembrolizumab, kamrelizumab). Pojedynczą lub skojarzoną tomografię komputerową niewykorzystywaną w pierwszej linii należy rozważyć w ramach terapii drugiej linii (II,B)</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – dobre dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw; B – umiarkowane dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw; C – słabe dowody by poprzeć rekomendację.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> I – dowody z \geq1 RCT; II – dowody z \geq1 poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej z >1 ośrodka); z opisu serii przypadków lub znaczących wyników niekontrolowanego eksperymentu; III – opinie uznanych ekspertów; w oparciu o praktykę kliniczną; badania opisowe lub raporty z komisji eksperckich.</p>								
<p>JGCA 2021 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leczenie pierwszego rzutu nieoperacyjnego zaawansowanego/nawracającego raka żołądka</i> <p>Przeprowadzono trzy randomizowane, kontrolowane badania (KEYNOTE-062, ATTRACTION-4, CheckMate 649) oceniające zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka żołądka. Niwolumab w połączeniu z chemioterapią (CapeOX, FOLFOX lub SOX) wykazał lepszą skuteczność w porównaniu z samą chemioterapią – “recommended regimen”. Ponieważ jednak nie udowodniono wyraźnej korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z PD-L1 CPS poniżej 5 w przypadku zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka samej chemioterapii oraz w skojarzeniu z niwolumabem w zależności od stanu pacjenta, a każde leczenie można wybrać za świadomą zgodą pacjenta</p> <table border="1" data-bbox="359 1041 1305 1406"> <thead> <tr> <th>First line</th> <th>Second line</th> <th>Third line</th> <th>Forth or later line</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>HER2(-) SOX +/- nivolumab¹ CapeOX +/- nivolumab¹ FOLFOX +/- nivolumab¹ S-1 + CDDP Cape + CDDP</p> <p>HER2(+) Cape + CDDP + T-mab S-1 + CDDP + T-mab CapeOX + T-mab SOX + T-mab</p> </td> <td> <p>MSI-High Pembrolizumab² weekly PTX + RAM</p> <p>Non-MSI-High weekly PTX + RAM</p> </td> <td> <p>HER2(-) nivolumab³ FTD/TPI IRI</p> <p>HER2(+) T-DXd</p> </td> <td> <p>Consider a treatment strategy that switches treatments at appropriate times for unused drugs among the candidate drugs up to third line therapy</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Rysunek 4. Zalecane schematy leczenia pierwszego, drugiego, trzeciego, czwartego lub późniejszego rzutu - “Recommended regimens”. Te schematy są zalecane dla pacjentów, których stan ogólny jest wystarczająco dobry, aby kwalifikować się do badań klinicznych, na podstawie których uzyskano dowody na poparcie tych schematów. ¹: Stosunek korzyści do ryzyka samej chemioterapii i skojarzenia z niwolumabem należy rozważyć w zależności od stanu pacjenta. ³: Niwolumab w trzeciej lub późniejszej linii leczenia nie jest zalecany, gdy w poprzednim leczeniu podawano pembrolizumab lub niwolumab</p> <p><u>Definicja stopnia zalecenia i poziomu wiarygodności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “Recommended regimens” – Użyteczność kliniczna, taka jak wyższość lub nie gorszość pod względem przeżycia całkowitego, potwierdzona w krajowym lub międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy. Powtarzalna korzyść kliniczna dla określonej populacji pacjentów wykazano w wielu krajowych lub międzynarodowych badaniach klinicznych. Schemat uznany za jeden ze standardowych schematów, który został przyjęty jako ramię kontrolne w wielu krajowych lub międzynarodowych badaniach klinicznych III fazy. • “Conditionally recommended regimens” – Znaczna korzyść kliniczna w określonym stanie, w którym pacjent może nie tolerować „zalecanego schematu”. Znaczna korzyść kliniczna wynikająca z szerokiego stosowania w Japonii w praktyce ogólnej lub poprzez interpretację odpowiednich badań klinicznych, mimo że dowody nie są wystarczająco solidne, aby można je było włączyć do „Recommended regimens”. 	First line	Second line	Third line	Forth or later line	<p>HER2(-) SOX +/- nivolumab¹ CapeOX +/- nivolumab¹ FOLFOX +/- nivolumab¹ S-1 + CDDP Cape + CDDP</p> <p>HER2(+) Cape + CDDP + T-mab S-1 + CDDP + T-mab CapeOX + T-mab SOX + T-mab</p>	<p>MSI-High Pembrolizumab² weekly PTX + RAM</p> <p>Non-MSI-High weekly PTX + RAM</p>	<p>HER2(-) nivolumab³ FTD/TPI IRI</p> <p>HER2(+) T-DXd</p>	<p>Consider a treatment strategy that switches treatments at appropriate times for unused drugs among the candidate drugs up to third line therapy</p>
First line	Second line	Third line	Forth or later line						
<p>HER2(-) SOX +/- nivolumab¹ CapeOX +/- nivolumab¹ FOLFOX +/- nivolumab¹ S-1 + CDDP Cape + CDDP</p> <p>HER2(+) Cape + CDDP + T-mab S-1 + CDDP + T-mab CapeOX + T-mab SOX + T-mab</p>	<p>MSI-High Pembrolizumab² weekly PTX + RAM</p> <p>Non-MSI-High weekly PTX + RAM</p>	<p>HER2(-) nivolumab³ FTD/TPI IRI</p> <p>HER2(+) T-DXd</p>	<p>Consider a treatment strategy that switches treatments at appropriate times for unused drugs among the candidate drugs up to third line therapy</p>						

SCC – rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. oesophageal squamous-cell carcinoma); ChT – chemioterapia; CRT – chemoradioterapia; FLOT – schemat uwzględniający leczenie skojarzone docetakselem, oksaliplatyną, leukoworyną i 5-fluorouracylem (ang. 5-FU–leucovorine–oxaliplatin–docetaxel); S-1 – doustna fluoropirymidyna (ang. oral fluoropyrimidine), oparta na biochemicznej modulacji 5-fluorouracylu (5-FU); CPS – ekspresję białka PD-L1 w gruczolakoraku żołądka lub GEJ określa się za pomocą Combined Positive Score (CPS), czyli liczby komórek barwiących PD-L1 (komórek nowotworowych, limfocytów, makrofagów) podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych, pomnożoną o 100 (ang. combined positive score); GEJ – połączenie żołądkowo-przełykowe (ang. the gastroesophageal junction); JGCA – The Japanese Research Society for Gastric Cancer; SEOM – Spanish Society of Medical Oncology (hiszp. SEOM: Sociedad

Española de Oncología Médica); AHS – A berta Health Services; PTCO TCP – konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka Polskiego Towarzystwa Onkologicznego; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network;

Podsumowując informacje z odnalezionych wytycznych, celem leczenia pacjentów z rakiem przełyku i żołądka jest, o ile to możliwe, uwolnienie pacjenta od choroby lub zapobieganie jej nawrotowi oraz poprawa i przedłużenie przeżycia. U pacjentów, u których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jego jakości, a także łagodzenie objawów choroby. Leczenie raka przełyku powinno mieć charakter multidyscyplinarny (preferowane zaangażowanie chirurgów, onkologów, radiologów, patologów, dietetyków i psychologów onkologicznych) i powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych o dużym doświadczeniu, ze względu na wysokie ryzyko powikłań procesu terapeutycznego. Niezależnie od stadium nowotworu, o ile to możliwe, zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych.

Preferowanym sposobem leczenia nowotworów przełyku i żołądka jest chirurgiczny zabieg resekcji guza. W przypadku guzów w stadium wyższym niż pierwsze, leczenie chirurgiczne powinno być uzupełnione chemioradioterapią lub chemioterapią okołoperacyjną (preferowany schemat FLOT), a jeżeli nie jest to możliwe – chemioradioterapią lub chemioterapią pooperacyjną. U pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem, standardem postępowania pozostaje leczenie paliatywne. Można rozważyć zastosowanie chemioterapii paliatywnej. W przypadku chorych z potwierdzoną nadekspresją HER2 (pacjenci HER2-dodatni) standardowe leczenie oparte jest o trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluoropirymidyną. Natomiast pacjenci z HER-2 ujemnym rakiem są leczeni chemioterapią.

Wybór schematu leczenia systemowego I linii HER2-ujemnego gruczolaka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka powinien zależeć od stanu sprawności chorych, chorób współistniejących oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Terapia powinna być kontynuowana aż do istotnego zmniejszenia lub stabilizacji rozmiarów guza, o ile działania niepożądane są możliwe do opanowania oraz tak długo jak pacjent chce kontynuować terapię lub postępowanie terapeutyczne jest uzasadnione z medycznego punktu widzenia. Do głównych schematów chemioterapii, wskazanych w większości odnalezionych wytycznych, należy dwuskładnikowe skojarzenie związków **platyny z (cisplatyna, oksaliplatyna) z fluoropirymidyną (kapecytabina, 5-fluorouracyl)**. Wśród obecnie preferowanych przez wytyczne schematów chemioterapii znajdują się:

- skojarzenie oksaliplatyny z fluoropirymidyną, tj. FOLFOX, CAPOX,
- skojarzenie cisplatyna z fluoropirymidyną,
- skojarzenie irynotekanu z 5-fluorouracylem i leukoworyną, tj. FOLFIRI.

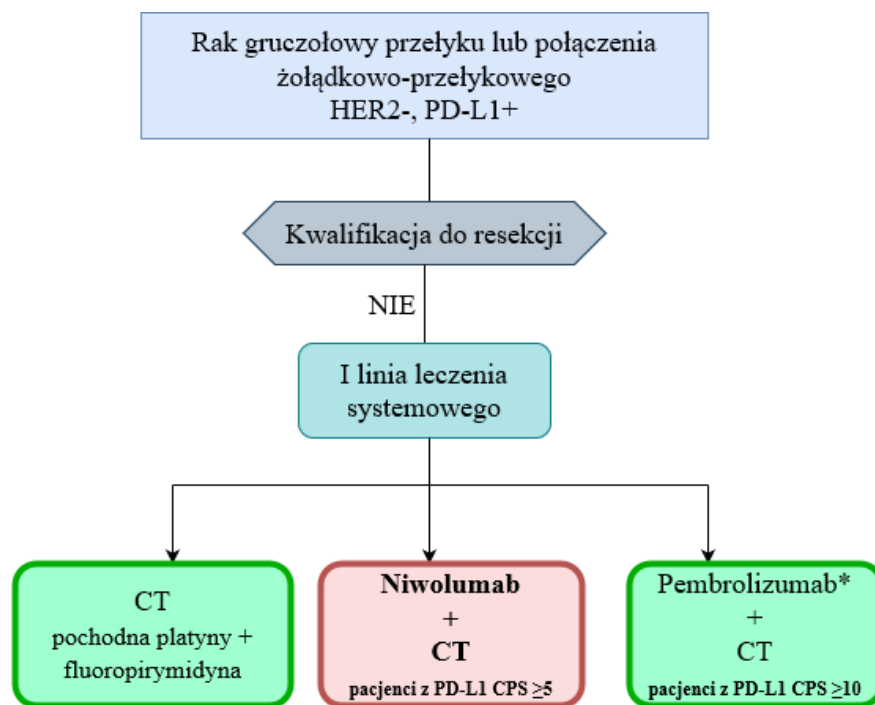
Niezalecane jest chemioterapii trójskładnikowej, opartej o związki platyny, fluoropirymidynę i taksany, ze względu na wysoką toksyczność schematu u niepewne korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Wytyczne polskie i amerykańskie (PTOK 2015, NCCN 2022) w pierwszej kolejności zalecają stosowanie schematów zawierających oksaliplatynę, gdyż jest ona lepiej tolerowana przez chorych niż cisplatyna, a także nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów z centralnym dostępem żylnym. Z kolei schemat zawierający irynotekan jest odpowiedni dla pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania platyn (PTOK 2015).

Dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym i przeciwwskazaniami do bardziej intensywnego leczenia, opcją terapeutyczną może być schemat ELF (etopozyd, leukoworyna, 5 fluorouracyl), aczkolwiek cechuje się on niższą skutecznością (AHS 2021).

Najnowsze wytyczne (AHS 2021, NCCN 2022, ESMO 2022 oraz ASCO 2022) wymieniają możliwość terapii przeciwciałami anty-PD-1 w leczeniu nieoperacyjnego, HER2-ujemnego gruczolaka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka. Według powyżej wymienionych wytycznych terapia **niwolumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX/CAPOX** jest preferowana (kat.1 dla pacjentów z CPS ≥ 5 i kat. 2B dla CPS < 5). Co istotne, w wytycznych ESMO 2022 nadmieniono, że terapia ta związana jest z wysoką korzyścią kliniczną w skali ESMO-MCBS (4 pkt). Dodatkowo wytyczne wskazują, że u pacjentów z gruczolakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z PD-L1 CPS ≥ 10 zarejestrowany jest również pembrolizumab, przy czym główne badanie rejestracyjne dla tej terapii (KEYNOTE-590) uwzględniło stosunkowo niewielu pacjentów z gruczolakiem.

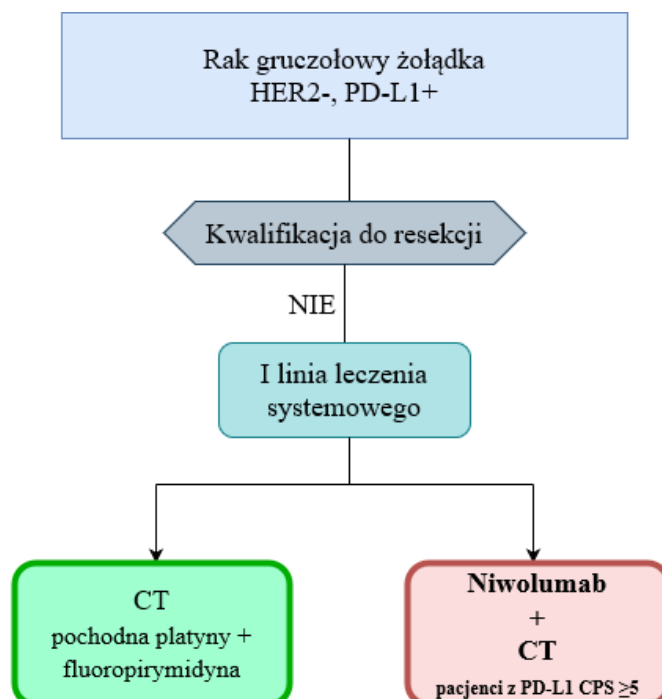
U każdego pacjenta z rakiem żołądka należy również stosować odpowiednią opiekę paliatywną i wsparcie żywieniowe. Leczenie operacyjne w postaci gastrektomii nie jest generalnie zalecane u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, za wyjątkiem leczenia paliatywnego. Zabiegi resekcji przerzutów również nie są standardowo rekomendowane, jednak mogą być rozważane u indywidualnych pacjentów z chorobą oligometastyczną oraz odpowiedzią na chemioterapię. Ponadto u wszystkich pacjentów należy stosować leczenie objawowe, mające na celu zmniejszenie dolegliwości związanych z dysfagią, bólem, zwężeniem światła przewodu pokarmowego, krwawieniem oraz towarzyszącymi nudnościami/wymiotami.



*Refundowany od 1 marca 2023 r. ;

CT - chemioterapia; pochodna platyny: oksaliplatyna lub cisplatyna; fluoropirymidyna: fluorouracyl lub kapecytabina

Rysunek 5. Skrócony schemat ścieżki leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu – rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych.



CT - chemioterapia; pochodna platyny: oksaliplatyna lub cisplatyna; fluoropirymidyna: fluorouracyl lub kapecytabina

Rysunek 6. Skrócony schemat ścieżki leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu – rak żołądka. Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna)	50%	30%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Technologia najskuteczniejszą spośród wymienionych schematów jest FOLFOX, natomiast najtańsze są inne – oszacowanie własne na podstawie klinicznej praktyki.
CAPOX (kapecytabina i oksaliplatyna)	30%	20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Inne schematy (z udziałem fluorouracylu, pochodnych platyny i docetakselu)	20%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego, cd.

Zadane pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Największym problemem jest mniejsza wartość chemioterapii u chorych z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną.
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację	Najważniejszym sposobem poprawienia rokowania w raku przelyku i żołądka jest zwiększenie skuteczności profilaktyki pierwotnej, a w dalszej kolejności poprawienia rokowania zależy od zapewnienia kompletności i większej sprawności diagnostyki.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Problemem może być dostępność diagnostyki molekularnej (określenie wskaźnika CPS i wykrywanie wysokiej niestabilności mikrosatelitanej).
Potencjalne możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie ma.
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Największe korzyści dotyczą chorych z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną.
Grupy pacjentów, które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie.

Tabela 10. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby	2 miesiące
Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego	3 miesiące
Utrzymanie jakości życia	Nieobecność pogorszenia w zakresie dolegliwości i objawów

Tabela 11. Opinia przedstawicielki organizacji pacjenckiej

Pytanie	Pani Joanna Konarzewska-Król Dyrektorka Fundacji Onkologicznej Nadzieja
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego.	<i>W przypadku wczesnej postaci raka przełyku czy żołądka u chorych mogą występować objawy dyspeptyczne. Jest to dyskomfort często określany jako ból nadbrzusza, któremu mogą towarzyszyć nudności, wymioty, wzdęcia i pieczenie w przełyku. W zaawansowanym stadium choroby pacjenci skarżą się na brak łaknienia, stale utrzymujący się ból w nadbrzuszu, wymioty i nudności. Pacjenci ci są często nadmierne wychudzeni i niedożywieni, co doprowadzić może do kacheksji. U pewnej grupy pacjentów zaobserwowano też objawy związane z jawnym lub utajonym krwawieniem z przewodu pokarmowego. W badaniu może być wyczuwalny guz lub opuchlina brzuszna.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Obecnie chorzy na zaawansowanego raka przełyku i żołądka mogą być zakwalifikowani do zabiegów chirurgicznych, radioterapii, chemioterapii (okołooperacyjnej lub paliatywnej). Niekorzystny wpływ na pacjentów z zaawansowaną postacią choroby nowotworowej mają działania niepożądane wywoływane głównie chemioterapią – są to przede wszystkim bóle brzucha, zmęczenie, wymioty i nudności oraz biegunki. Brakuje innowacyjnych terapii, wykazujących wyższą skuteczność a przy tym nie obniżających komfortu życia.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Bardzo ważną kwestią w poprawie sytuacji pacjentów z nowotworami przełyku i żołądka jest usprawnienie koordynacji w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Mam tu na myśli poprawę dostępności do świadczeń, diagnostyki, specjalistów oraz skrócenie czasu oczekiwania na te świadczenia. Kluczowym jest dostęp do innowacyjnego leczenia, zgodnego z aktualną wiedzą medyczną, bo to poprawia rokowania pacjenta. Wiemy już na przykładzie innych nowotworów, że immunoterapia ratuje życie. Bardzo istotną kwestią jest też kompleksowe podejście i skoordynowanie działań wielu specjalistów, m.in. z obszaru gastrologii, chirurgii, patomorfologii i onkologii, ale też dostępu do badań diagnostycznych podstawowych i zaawansowanych (w tym badań genetycznych).</i>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Oczekiwanie chorych wobec zastosowania nowej technologii są oczywiste: to wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, zmniejszenie ryzyka śmierci w porównaniu do obecnych terapii oraz podniesienie komfortu życia pacjenta.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Istotne jest, by nowoczesne terapie były dostępne przede wszystkim w wyspecjalizowanych ośrodkach, gdzie pacjenci mogą być leczeni kompleksowo.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. aktualnie w leczeniu **I linii gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka** finansowane są:

a) w ramach katalogu chemioterapii następujące substancje:

- cisplatynę, doksorubicynę, epirubicynę, fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd – w leczeniu raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15 i C16 wraz z podkodami);
- bleomycynę – w leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15 wraz z podkodami);
- kapecytabinę, karboplatinę, cyklofosfamid, dakarbazynę, docetaksel, etopozyd, ifosfamid, okreotyd, oksaliplatinę, wintkrystynę i winorelbinę - leczeniu raka żołądka (ICD-10: C16 wraz z podkodami);

b) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” :

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego - ekspresja PD-L1 z CPS ≥ 10 (I linia leczenia).

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1143.0, Pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce	<p>Wśród obecnie refundowanych w Polsce chemioterapeutyków w analizowanym wskazaniu znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla gruczolakoraka przełyku: 5-fluorouracyl, cisplatyna, epirubicyna, irynotekan, karboplatyna, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem), • dla gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego: 5-fluorouracyl, cisplatyna, docetaksel, epirubicyna, etopozyd, irynotekan, karboplatyną, kapecytabina, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem), oksaliplatyna. <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, we wnioskowanym wskazaniu preferowane są schematy dwulekowe składające się z fluoropirymidyny i pochodnej platyny (...)</p>	<p>Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi i aktualną na dzień złożenia wniosku refundacyjnego praktyką w Polsce (patrz komentarz pod tabelą).</p>

Komentarz Agencji:

Wybrana przez Wnioskodawcę technologia alternatywna, tj. chemioterapia standardowa, była jedynym komparatorem na czas złożenia wniosku.

Należy zauważyć, iż w trakcie prac nad niniejszą analizą refundacją w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego z potwierdzoną ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 (I linia leczenia). W związku z powyższym dla części wnioskowanej populacji docelowej pembrolizumab stanowi obecnie technologię opcjonalną. Wspólna część populacji dla pembrolizumabu i niwolumabu to chorzy z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 10 – oznacza to że niwolumab dodatkowo ma obejmować leczeniem HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS pomiędzy 5 a 9 oraz HER2- gruczolakorakiem żołądka z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 5 – patrz rys. 5 i rys. 6.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu 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 gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W przypadku badań dla populacji wnioskowanej, dopuszczano badania w populacji zbliżonej.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w 2. i kolejnych liniach leczenia systemowego; Nadekspresja HER2 (HER2+); Stadium zaawansowania miejscowe I-II lub miejscowo zaawansowane III operacyjne; Badania, w których nie podano informacji nt. statusu HER2 i CPS pacjentów
Interwencja	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynę oraz pochodną platyny (FOLFOX, CAPOX), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Badania, w których nie podano informacji czy niwolumab był stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu.
Komparatory	Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce. Dopuszczano włączanie badań zarówno dla pojedynczych schematów refundowanych w Polsce, jak i dla komparatora zbiorowego.	Iny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji (PFS); Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania; Jakość życia; Bezpieczeństwo terapii. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia lub brak wyników.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne; Badania randomizowane Badania obserwacyjne 	Prace poglądowe, opisy przypadków, listy, komentarze
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim i angielskim.	<ul style="list-style-type: none"> Badania i przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów; Przeglądy systematyczne, w ramach których nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library. Jako ostatnią datę wyszukiwania podano sierpień 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Cochrane i Embase z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31.01.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zidentyfikowano natomiast dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Noori 2022 i Liu 2022, które zostały opublikowane po dacie wyszukiwania Wnioskodawcy. Kluczowe informacje z ww. publikacji przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie III fazy z randomizacją – **CheckMate 649** - porównujące niwolumab stosowany w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) względem stosowania samej chemioterapii.

Do badania CheckMate 649 kwalifikowani byli pacjenci z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.

Komentarz Agencji:

- Protokół badania CheckMate 649 zmieniany był wielokrotnie. Na początkowym etapie jedną z badanych interwencji było połączenie niwolumabu z ipilimumabem. Jednakże, z powodu zaobserwowanego zwiększonego odsetka wczesnych zgonów i zwiększonego wskaźnika toksyczności w tym ramieniu rekrutacja do ramienia niwolumab + ipilimumab została wstrzymana w dniu 5 czerwca 2018 r. (EMA 2021). **Dane dla grupy chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie;**
- Pierwotnie do badania CheckMate 649 kwalifikowano pacjentów, dla których ogółem możliwy był pomiar ekspresji PD-L1 w tkankach. W wyniku aktualizacji protokołu przyjęto, że jako główną populację dla pierwszorzędowych punktów końcowych (ang. primary population) uwzględniono pacjentów z CPS ≥ 5 (łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1, ang. combined positive score). Zmiana protokołu wynikała z publikacji sugerujących, że status CPS (≥ 5) lepiej niż sama ekspresja PD-L1 odzwierciedla podatność nowotworów przełyku i żołądka na terapię anty-PD-1. Wprowadzona poprawka nie wpłynęła jednak na zmianę kryteriów kwalifikacji do badania CheckMate 649 – w dalszym ciągu w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci niezależnie od ekspresji PD-L1 (EMA 2021). **W ramach niniejszej analizy wyniki skuteczności badania CheckMate 649 przedstawiono wyłącznie w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 , jako zgodną z populacją stanowiącą przedmiot wniosku. Z kolei profil bezpieczeństwa przedstawiono zarówno dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, jak i dla podgrupy CPS ≥ 5 .**

W wyniku wyszukiwania dowodów wtórnych włączono także 2 przeglądy systematyczne: Da Silva 2021, Whooley 2021. Do powyższych przeglądów włączono badania kliniczne, do których kwalifikowano pacjentów z rakiem żołądka, przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego o różnych poziomach ekspresji PD-L1 i/lub różnych typach histologicznych. W publikacji Whooley 2021 analizowano skuteczność terapii anty-PD-1/PD-L1 w różnych liniach leczenia i bez szczegółowego porównywania terapii w podziale na linie leczenia, w związku z tym odstąpiono od szczegółowego prezentowania wyników tego przeglądu w niniejszej analizie (. szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 8 AKL Wnioskodawcy). Natomiast najważniejsze informacje z publikacji DaSilva 2021 przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 649 (Janjigian 2021) <u>Źródło finansowania:</u>	Badanie międzynarodowe (29 krajów) <u>Liczba ośrodków:</u> 175 <u>Liczba ramion:</u> 2* <u>Randomizacja:</u> 1:1*	<u>Kryteria włączenia:</u> • ≥ 18 lat; • nieoperacyjny, zaawansowany, miejscowo zaawansowany lub przerzutowego rak żołądka,	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Przeżycie całkowite, OS; • Przeżycie wolne od progresji, PFS w populacji chorych z CPS ≥ 5 .

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical</p> <p>[NCT02872116]</p>	<p><u>Zaślepienie:</u> nie</p> <p>Zaślepieniu podlegały osoby oceniające odpowiedź na leczenie (niezależna komisja)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana follow-up dla OS wyniosła 13,1 mies. [IQR: 6,7 – 19,1] w ramieniu NIV+CT oraz 11,1 mies. [IQR 5,8 – 16,1] w grupie CT</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> NIV + FOLFOX: <p>Niwolumab 240 mg podawany dożylnie przez 30 minut w 1. dniu każdego cyklu leczenia, oksaliplatyna 85 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² i fluorouracyl 400 mg/m² podawany dożylnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz fluorouracyl 1200 mg/m² w. ciągłym wlewie przez 24 godziny (lub zgodnie z lokalnym standardem) codziennie w dniach 1 i 2 każdego cyklu leczenia, co 2 tygodnie, LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> NIV + CAPOX: <p>Niwolumab 360 mg podawany dożylnie przez 30 minut w 1. dniu każdego cyklu leczenia, oksaliplatyna 130 mg/m² podawana dożylnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz kapecytabina 1000 mg/m² podawana doustnie dwa razy dziennie w dniach od 1 do 14 każdego cyklu leczenia, co 3 tygodnie</p> <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX: <p>oksalipiatyna 85 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² i fluorouracyl 400 mg/m² podawane dożylnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz fluorouracyl 1200 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny (lub zgodnie z lokalnymi normami) codziennie w 1. dniu i 2 każdego cyklu leczenia, co 2 tygodnie, LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> CAPOX: <p>oksalipiatyna 130 mg/m² podawana dożylnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia i kapecytabina 1000 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 każdego cyklu leczenia, co 3 tygodnie</p> <p>Leczenie kontynuowano do udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zakończenia badania. Niwolumab podawano maksymalnie przez 2 lata. Dopuszczono możliwość kontynuowania leczenia poza początkową progresją choroby (zgodnie z RECIST wersja 1.1) w ramieniu NIV+CT, na podstawie oceny badacza.</p>	<p>połączenia przelykowo-żołądkowego lub dystalnego raka przelyku o histologii gruczolakoraka;</p> <ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia w tym inhibitorami HER2 stosowanymi jako terapia podstawowa zaawansowanej lub przerzutowej choroby Dopuszczalna wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, radioterapia i/lub chemioradioterapia raka GC lub GEJ jest dozwolona, o ile ostatnie podanie miało miejsce co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Radioterapia paliatywna była dozwolona pod warunkiem podania ostatniej dawki 2 tygodnie przed randomizacją; obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany na podstawie CT lub MRI w oparciu o kryteria RECIST 1.1.; stan sprawności ogólnej wg ECOG 0 lub 1; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony status HER2-dodatni; nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; wodobrzusze, którego nie można kontrolować za pomocą odpowiednich interwencji; neuropatia obwodowa stopnia >1; aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna; przyjęcie żywych lub atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia; obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS); pozytywny wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C wskazujący na ostrą lub przewlekłą infekcję <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa NIV+CT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 789 CPS ≥5: 473 <p>Grupa CT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 792 CPS ≥5: 482 	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS u pacjentów z ekspresją CPS ≥1 i w populacji ogólnej badania, PFS i odpowiedź na leczenie u wszystkich pacjentów i przy różnych punktach odcięcia CPS

NIV – niwolumab; CT – chemioterapia;

* Randomizacja była zmieniana dwukrotnie podczas badania. Badanie początkowo składało się z dwóch ramion, tj. ramienia niwolumab + ipilimumab i ramienia chemioterapii. Później, 7 grudnia 2016 r., dodano ramię niwolumab+chemioterapia. Rekrutacja do ramienia niwolumab + ipilimumab została wstrzymana w dniu 5 czerwca 2018 r. z powodu zaobserwowanego zwiększonego wskaźnika wczesnych zgonów i zwiększonego wskaźnika toksyczności w tym ramieniu (EMA 2021).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy. Badania wtórne zostały opisane w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka demograficzna – badanie CheckMate 649

W badaniu CheckMate 649, pacjenci z ekspresją PD-L1 o wartości CPS $\geq 5\%$ stanowili 60% ogólnej populacji badania. Ponad połowa chorych (ok. 60%) to osoby poniżej 65 roku życia. Spośród wszystkich uczestników badania, u ok. 40% pacjentów nie przedstawiono informacji na temat statusu HER2. Rak był pierwotnie zlokalizowany w żołądku wśród 70% badanych, w połączeniu przełykowo-żołądkowym u ok. 20%, zaś w pozostałych przypadkach choroba zlokalizowana była w przełyku. Najważniejsze informacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Charakterystyka uczestników badania CheckMate 649

Populacja		CPS ≥ 5		Ogólna	
		NIV+CT N=473	CT N=482	NIV+CT N=789	CT N=792
Wiek	Mediana (IQR), lata	63 (54-69)	62 (54-68)	62 (54-69)	61 (53-68)
	<65 lat, n (%)	266 (56)	286 (59)	473 (60)	488 (62)
	≥ 65 lat, n (%)	207 (44)	196 (41)	316 (40)	304 (38)
Płeć, n (%)	Mężczyzna	331 (70)	349 (72)	540 (68)	560 (71)
	Kobieta	142 (30)	133 (28)	249 (32)	232 (29)
Status ECOG, n (%)	0	194 (41)	203 (42)	326 (41)	336 (42)
	1	279 (59)	278 (58)	462 (59)	452 (57)
	2	0	0	1 (<1)	3 (<1)
	Nie wskazano	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Status HER2, n (%)	Pozytywny	Bd.	Bd.	3 (0,4)	4 (0,5)
	Negatywny	Bd.	Bd.	459 (58,9)	472 (59,6)
	Nieznany	Bd.	Bd.	5 (0,6)	4 (0,5)
	Nie wskazano	Bd.	Bd.	322 (40,8)	312 (39,4)
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Żołądek	333 (70)	334 (69)	554 (70)	556 (70)
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	84 (18)	86 (18)	132 (17)	128 (16)
	Przełyk	56 (12)	62 (13)	103 (13)	108 (14)
Ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	363 (77)	362 (75)	663 (84)	664 (84)
	$\geq 1\%$	110 (23)	120 (25)	126 (16)	127 (16)
Stadium choroby, n (%)	Przerzutowa	454 (96)	461 (96)	757 (96)	756 (95)
	Zaawansowana miejscowo	16 (3)	20 (4)	27 (3)	34 (4)
	Nawracająca miejscowo	3 (1)	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)
Schemat chemioterapii, n/N (%) ^a	FOLFOX	237/468 (51)	242/465 (52)	422/782 (54)	406/767 (53)
	CAPOX	231/468 (49)	223/465 (48)	360/782 (46)	361/767 (47)

^a pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisaną terapii; NIV- niwolumab; CT – chemioterapia; CPS – łączny wynik wartości dodatnich; Bd. – brak danych

Źródło: Janjigian 2021, EMA 2021

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania CheckMate 649 została oceniona przez Wnioskodawcę za pomocą narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration, a główne wnioski z tej oceny prezentuje poniższa tabela. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie przeprowadzonej oceny.

Tabela 17. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu CheckMate 649 w skali RISK OF BIAS 2 – ocena Wnioskodawcy

Domena	Metoda randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Niekompletność danych	Pomiar punktu końcowego	Wybiórcze raportowanie wyników	Ogółem
Ocena ryzyka	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie*	Niskie	Niskie

* ocena OS przeprowadzona była przez niezaslepionego badacza, zaś ocena PFS wykonana została przez zaslepiiony niezależny komitet; uznano, że brak zaslepienia nie ma wpływu na ocenę wystąpienia zgonu

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

- „Badanie CheckMate 649 zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa pod względem statusu CPS. W pierwotnym protokole badania, ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych została wybrana jako czynnik stratyfikujący populację. W trakcie trwania rekrutacji do badania opublikowano jednak prace, na podstawie których stwierdzono, że status CPS (≥ 5) lepiej niż sama ekspresja PD-L1 odzwierciedla podatność nowotworów przełyku i żołądka na terapię anty-PD-1/PD-L1. W związku z powyższymi informacjami, protokół badania uaktualniono, a jako pierwotną populację do analizy wybrano pacjentów z CPS ≥ 5 . Ze względu na fakt, iż przeprowadzono aktualizację oszacowania liczebności próby, celem zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej dla nowej populacji oraz fakt, iż rozkład statusu CPS ≥ 5 był zbliżony pomiędzy ramionami badania, powyższe zdarzenie nie należy traktować jako istotnego ograniczenia, a wyniki uzyskane w populacji CPS ≥ 5 można uznać za wiarygodne. EMA omawianą powyżej zmianę w protokole zawężając populację pierwotną do chorych z CPS ≥ 5 uznała za akceptowalną.”

Komentarz Agencji:

Randomizację stratyfikowano na podstawie ekspresji PD-L1 w guzie ($\geq 1\%$ w porównaniu z $< 1\%$), natomiast analizę OS i PFS przeprowadzono u pacjentów z CPS PD-L1 równym 5 lub wyższym, co wydaje się wykluczać wpływ zastosowanej randomizacji warstwowej.

- „Badanie CheckMate 649 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa pod względem statusu HER2. Ze względu na fakt, iż w niektórych zrekrutowanych do badania ośrodkach nie wykonywano rutynowo określenia statusu HER2, dopuszczano możliwość włączania pacjentów z nieokreślonym statusem HER2 i wykluczano wyłącznie pacjentów HER2-dodatnich. W konsekwencji u około 40% pacjentów z badania CheckMate 649 status HER2 był nieokreślony. Niemniej jednak ze względu na rzadkie rozpowszechnienie HER2+ w populacji z analizowanymi nowotworami (10–20%), u większości zrekrutowanych pacjentów status HER2 był najpewniej ujemny. Tym samym włączeni do badania pacjenci HER2-dodatni stanowili nieliczną grupę (można założyć że nie więcej niż 8%), która nie miała istotnego wpływu na wyniki badania i wnioskowanie.”

Komentarz Agencji:

Do badania kwalifikowano pacjentów z nieokreślonym statusem HER2. W związku z tym realny odsetek chorych ze statusem HER2- w tej kohorcie badania CheckMate 649 nie jest znany, co może wpływać na niepewność wyników dla populacji ogólnej badania.

- „Badanie CheckMate 649 zaprojektowano jako badanie niezaslepienie, co spowodowane było stosowaniem wielu różnych terapii o odmiennych protokołach dawkowania. Brak zaslepienia nie miał jednak najpewniej wpływu na główne punkty końcowe analizowane w badaniu, tj. przeżycie całkowite (zgony obiektywnym punktem końcowym), przeżycie wolne od progresji oraz odpowiedź na leczenie (oceniane przez zaslepioną, niezależną komisję), na co zwrócono także uwagę w EPAR EMA. Brak zastosowania zaslepienia w badaniu CheckMate 649 mógł mieć jednak wpływ na ocenianą przez pacjentów jakość życia oraz liczbę i rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych. Aczkolwiek w badaniu CheckMate 649 nie odnotowano, aby rodzaj i liczba raportowanych zdarzeń odbiegała od oczekiwanego profilu bezpieczeństwa, dotychczas poznanego dla niwolumabu oraz chemioterapii FOLFOX i CAPOX.”

Komentarz Agencji:

Otwarty charakter badania CheckMate 649 mógł mieć wpływ na ocenę jakości życia oraz zgłaszanie zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo według CADTH 2022 brak zaslepienia mógł również skutkować częstszym przerywaniem leczenia przed otrzymaniem jakiejkolwiek badanej terapii (grupa badana = 0,9% w porównaniu z grupą z samą chemioterapią = 3,2%), przerwaniem terapii w trakcie leczenia (na prośbę pacjenta: grupa badana = 1,7% vs ramię kontrolne = 4,6%; wycofanie zgody: ramię niwolumab plus chemioterapia = 2,6% vs ramię samej chemioterapii = 5,3%) oraz przerwaniu badania (cofnięcie zgody: ramię niwolumab plus chemioterapia = 2,6% vs chemioterapia = 4,7%) przez pacjentów przydzielonych losowo do ramienia otrzymującego samą chemioterapię.

- „W badaniu CheckMate 649 wielokrotnie wprowadzano poprawki do protokołu badania, które obejmowały zmiany w obrębie definicji I-rzędowego punktu końcowego, wielkości próby oraz strategii testowania hipotez. Niemniej jednak w przypadku każdej zmiany przedstawiano ich szczegółowe uzasadnienie i wyjaśnienie, również w kontekście czy zmiany te były spowodowane nowymi danymi zewnętrznymi czy wewnętrznymi. Ponadto każdorazowo przedstawiono opis, w jaki sposób kontrolowano dostęp do danych w trakcie trwania badania. W opinii EMA, pomimo licznych zmian protokołu nie zidentyfikowano żadnych poważnych problemów, które miałyby wpływ na wyniki i ocenę korzyści do ryzyka dla wnioskowanego wskazania.”

Komentarz Agencji:

Niemniej jednak w ocenie EMA 2021, liczne poprawki do protokołu badania CheckMate 649 wpływają na niepewność dotyczącą jego rzetelności. Pierwotny protokół był datowany na 4 maja 2016 r., a następnie dokonano 29 poprawek do protokołu (w tym 9 globalnych i 20 specyficznych dla poszczególnych krajów). Jak wspomina wyżej Wnioskodawca, przeprowadzone aktualizacje protokołu dotyczyły istotnych aspektów, takich jak wielkość próby, czy definicja populacji docelowej i pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

- W związku ze zmianą protokołu w trakcie trwania badania CheckMate 649, wartość CPS u niektórych pacjentów oceniana była retrospektywnie;
- W ocenie CADTH 2021 wskazuje się na dużą liczbę brakujących danych w zakresie jakości życia (ze względu na liczbę zgonów i niskie wskaźniki wypełniania kwestionariuszy), co ogranicza interpretację wyników w tym zakresie;
- Przedstawiono porównanie z dwoma schematami chemioterapii, zaś w omawianym wskazaniu możliwe do zastosowania są także inne schematy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych danych obserwacyjnych dla wnioskowanej interwencji, przy czym jest to najpewniej spowodowane nieodległą datą rozszerzenia wskazania rejestracyjnego niwolumabu na wnioskowaną populację (październik 2021 r.).”
- „W trakcie ekstrakcji danych z badania CheckMate 649 napotkano na drobne rozbieżności pomiędzy różnymi źródłami w odniesieniu do liczby zdarzeń i liczebności analizowanej populacji. Nie miały one jednak znaczącego wpływu na wyniki prezentowane w niniejszej analizie oraz na wnioskowanie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Jeśli nie wskazano inaczej, wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 24,0 miesiące (na podstawie pełnotekstowej publikacji Shitara 2021).

Zidentyfikowano także wyniki dla 3-letniego okresu follow-up, dostępne wyłącznie w postaci abstraktu Janjigian 2023. Nie odbiegały jednak one od wyników dla 2 lat obserwacji, dlatego zdecydowano się w niniejszej analizie pozostać przy danych z publikacji Shitara 2021.

W badaniu CheckMate 649 wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z:

- istotnym statystycznie niższym o 30% ryzykiem zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81]; mediana OS była o 3,3 miesiące dłuższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej;
- znamionym statystycznie 30% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,60; 0,81]; mediana PFS była w ramieniu NIV+CT dłuższa o 2 miesiące względem samej CT;
- istotnym statystycznie wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie [RR=1,32; 95%CI: 1,16; 1,52];
- istotnym statystycznie blisko 2-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=1,94; 95%CI: 1,23; 3,06];
- numerycznie dłuższą medianą czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (9,7 mies. vs. 7,0 mies.).

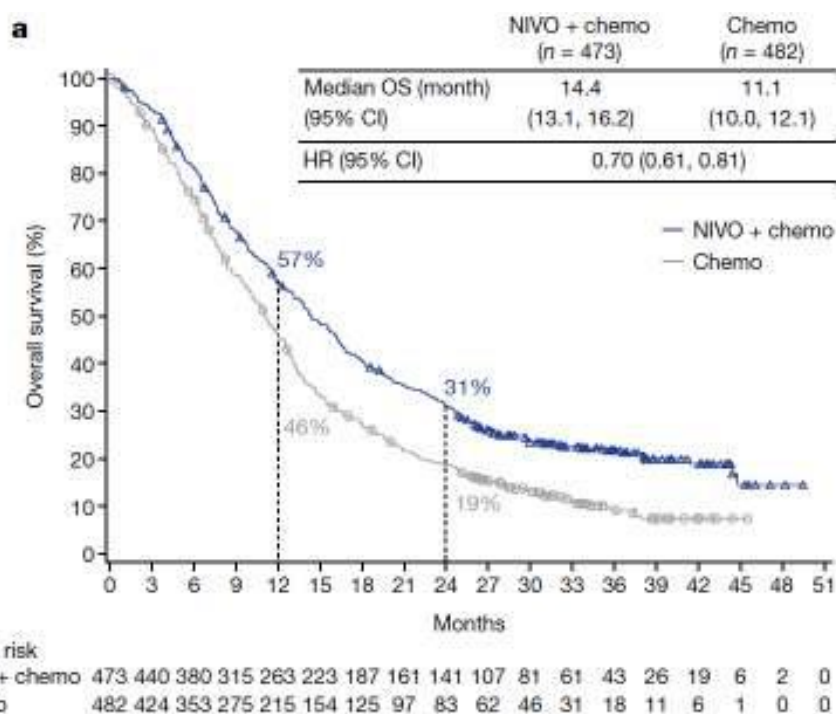
Szczegółowe dane w zakresie kluczowych punktów końcowych zebrano w poniższej tabeli.

Pozostałe dane na temat skuteczności ocenianej interwencji zostały opisane w rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy.

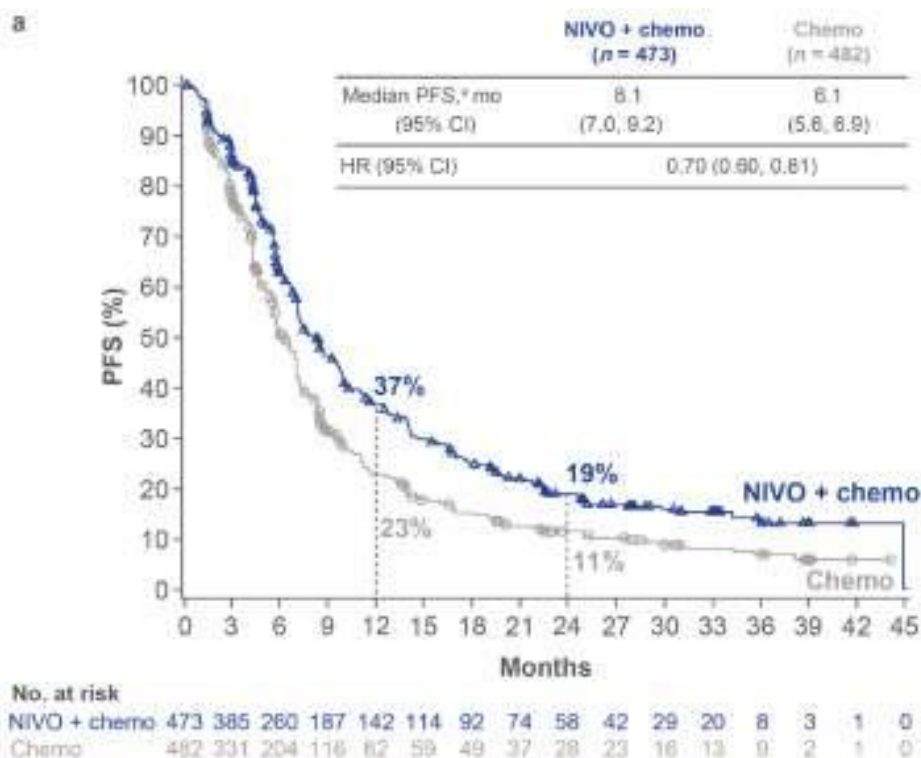
Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – badanie CheckMate 649 (Shitara 2021)

Punkt końcowy	NIV+CT N=473	CT N=482
Przeżycie całkowite, OS		
Mediana [95%CI], mies.	14,4 [13,1; 16,2]	11,1 [10,0; 12,1]
HR [98,4% CI]	0,70 [0,61; 0,81]	
Przeżycie wolne od progresji, PFS		
Mediana [95%CI], mies.	8,1 [7,0; 9,2] ^a	6,1 [5,6; 6,9]
HR [98,4% CI]	0,70 [0,60; 0,81]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR[^] - ocena BICR		
n/N (%)	226/378 (60)	176/390 (45)
RR [95%CI]	1,32 [1,16; 1,52]	
NNT [95%CI]	7 [5; 14]	
Odpowiedź całkowita, CR[^] - ocena BICR		
n/N (%)	49/378 (13)	26/390 (7)
RR [95%CI]	1,94 [1,23; 3,06]	
NNT [95%CI]	16 [10; 48]	
Czas do uzyskania odpowiedzi, TTR^{^^} - ocena BICR		
Mediana [95%CI], mies.	1,5 [0,8; 10,2]	1,4 [1,0; 13,7]
HR [95% CI]	Bd.	
Czas trwania odpowiedzi, DOR^{^^} - ocena BICR		
Mediana [95%CI], mies.	9,7 [8,2; 12,4]	7,0 [5,6; 7,9]
HR [95% CI]	Bd.	
Odsetek chorych z trwającą odpowiedzią^{^^} - ocena BICR		
n (%)	29 (13)	10 (6)
Odpowiedź trwająca ≥12 mies.^{^^} - ocena BICR		
% [95% CI]	44 [37; 51]	30 [23; 38]

^a dla 36 miesięcy obserwacji: 8,3 [7,0; 9,3] (abstrakt Jinjigian 2023); [^] oceniana u pacjentów z chorobą mierzalną; ^{^^} oceniane u chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie: N=226 i N=176 odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej;



Rysunek 7. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS \geq 5 – dane dla 24 mies. okresu obserwacji (Shitara 2021)



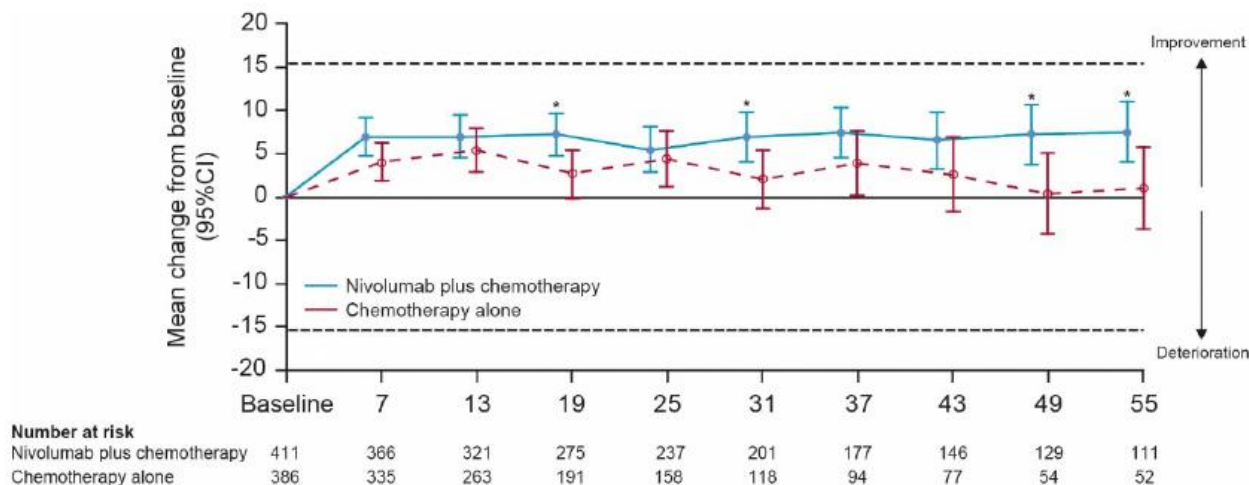
Rysunek 8. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS \geq 5 – dane dla 24 mies. okresu obserwacji (Shitara 2021)

Jakość życia

Do oceny jakości życia w badaniu CheckMate 649 wykorzystany został kwestionariusz FACT-Ga (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric). Różnica istotna klinicznie zdefiniowana została jako zmiana o $\leq 15,1$ punktów w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku ogólnym kwestionariusza FACT-Ga. Zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w grupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 5 nie odnotowano różnic istotnych klinicznie.

Dla niektórych punktów czasowych uzyskano istotną statystycznie przewagę schematu NIV+CT nad samą CT (patrz rysunek poniżej).

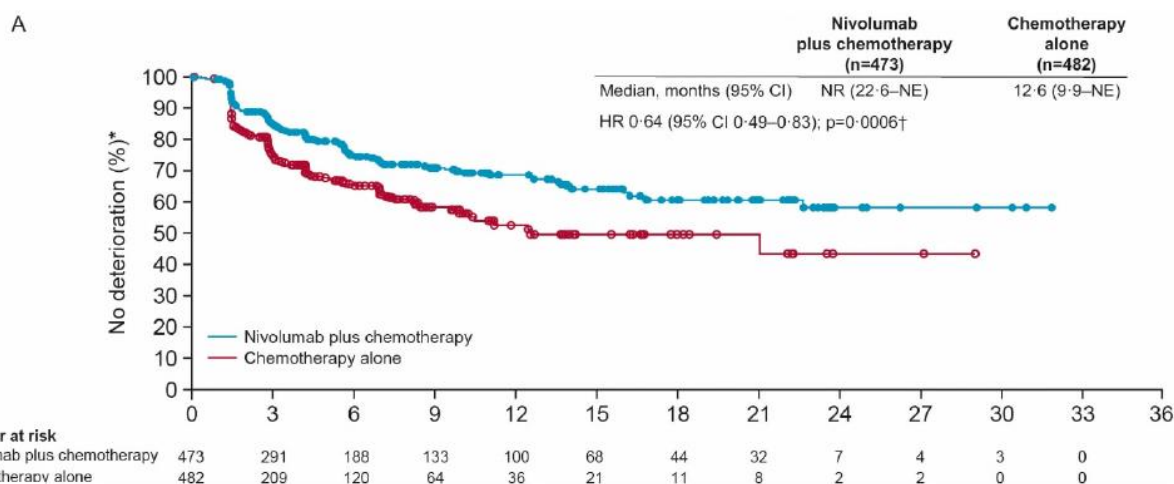
A PD-L1 CPS ≥ 5



Rysunek 9. Wyniki badania CheckMate 649 w zakresie jakości życia – populacja CPS ≥ 5 (Jinjigan 2021). Linia dolna i górna wskazuje minimalną kliniczną korzyść; * wartość $p < 0,05$ – formalnie nie testowane

W ramach badania CheckMate 649 oceniano również czas do pogorszenia objawów choroby (TTSD) – zdefiniowano jako czas od randomizacji do klinicznie znaczącego spadku punktacji w skali GaCS (ang. Gastric Cancer Subscale, GaCS) w porównaniu z wartością wyjściową. Przyjęto, iż klinicznie istotne pogorszenie wynosi $\geq 8,2$ punktów w skali GaCS. Mediana czasu do pogorszenia objawów choroby (TTSD) była istotnie statystycznie dłuższa w grupie stosującej niwolumab z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą samą chemioterapię – stosowanie schematu NIV+CT wiązało się z 36% redukcją ryzyka pogorszenia objawów w porównaniu do samej CT (HR = 0,64 [0,49; 0,83]).

A PD-L1 CPS ≥ 5



Rysunek 10. Wyniki w zakresie TTSD w badaniu CheckMate 649 – populacja CPS ≥ 5 (Jinjigan 2021)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pacjenci z ekspresją białka PD-L1 o wartości CPS ≥ 5 - badanie CheckMate 649

Dane dotyczące bezpieczeństwa w grupie chorych CPS ≥ 5 dostępne były na podstawie abstraktu Moehler 2020. W abstrakcie Moehler 2020 zaprezentowano zdarzenia niepożądane związane z otrzymanym leczeniem. Informacje na temat liczby zgonów ogółem przyjęto na podstawie dokumentu EMA 2021.

Badanie CheckMate 649 wykazało, że wśród pacjentów z $CPS \geq 5$ ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, 3-4. stopnia oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii było istotnie statystycznie większe w grupie NIC+CT niż w grupie kontrolnej – oszacowane ryzyko w grupie badanej stanowiło odpowiednio 1,08, 1,36 i 1,54 ryzyka grupy kontrolnej.

Natomiast w zakresie zgonów odnotowano zmniejszenie ryzyka po zastosowaniu schematu NIV+CT względem CT – ryzyko zgonu w grupie badanej stanowiło 88% ryzyka zgonu w ramieniu kontrolnym.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 649 – populacja CPS ≥ 5

Punkt końcowy	NIV+CT n/N (%)	CT n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE związane z leczeniem[^]				
Ogółem	444/468 (95)	407/465 (88)	1,08 [1,04; 1,13]	NNH=13 [9; 26]
3-4 stopnia	277/468 (59)	203/465 (44)	1,36 [1,19; 1,54]	NNH=6 [4; 10]
Prowadzące do zaprzestania leczenia	178/468 (38)	115/465 (25)	1,54 [1,26; 1,87]	NNH=7 [5; 13]
Prowadzące do zgonu	8/468 (2)	4/465 (<1)	1,99 [0,60; 6,55]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zgony^{^^}				
Ogółem ^{**}	344/473	397/482	0,88 [0,82; 0,95]	NNT=11 [23,7]

^{**} w AKL Wnioskodawcy w ramieniu badanym liczba zgonów wyniosła 305/468, zaś dla grupy kontrolnej nie odnaleziono danych; [^]Moehler 2020; ^{^^} EMA 2021 – okres obserwacji 19,4 mies., obliczenia własne analityków Agencji dla RR i NNH

Populacja ogólna – badanie CheckMate 649

Dane dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do populacji ogólnej badania CheckMate 649 opisano na podstawie dwóch okresów obserwacji: dla zdarzeń ogółem follow-up wyniósł 12,1 miesiące, zaś w przypadku zdarzeń związanych z leczeniem okres obserwacji to 24,0 miesiące.

W populacji ogólnej badania CheckMate 649 stosowanie NIV+CT względem CT wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzeń 3-4. stopnia i ciężkich zdarzeń, w tym także tych związanych z leczeniem, a różnice między interwencjami były istotne statystycznie.

Znamienny statystycznie większy odsetek w grupie badanej niż w grupie kontrolnej odnotowano również pod względem: opóźnienia dawki, zaprzestania terapii w wyniku AE oraz zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia prowadzących do zakończenia leczenia, w tym tych związanych z leczeniem. Z kolei częstość zaprzestania leczenia ogółem była istotnie statystycznie niższa w grupie NIV+CT niż w ramieniu CT.

Analiza zgonów w badaniu CheckMate 649 wykazała, iż częstość zgonów w ramieniu interwencji była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnica była istotna statycznie. Natomiast ryzyko zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie NIV+CT w porównaniu do samej CT.

Tabela 20. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 649 – populacja ogólna ITT

Punkt końcowy	NIV+CT n/N (%)	CT n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
AE^a				
Ogółem	776/782 (99)	752/767 (98)	1,01 [1,00; 1,02]	NNH=84 [42; 3005]
3-4 stopnia	540/782 (69)	456/767 (59)	1,16 [1,08; 1,25]	NNH=10 [6; 20]
AE związane z leczeniem^s				
Ogółem	739/782 (95)	682/767 (89)	1,06 [1,03; 1,10]	NNH=17 [12; 35]
3-4 stopnia	471/782 (60) ^b	344/767 (45) ^b	1,34 [1,22; 1,48]	NNH=6 [4; 9]
SAE^a				
Ogółem	423/782 (54)	335/767 (44)	1,24 [1,12; 1,37]	NNH=9 [6; 18]
3-4 stopnia	281/782 (36)	229/767 (30)	1,20 [1,04; 1,39]	NNH=16 [9; 71]
SAE związane z leczeniem^s				
Ogółem	175/782 (22)	94/767 (12)	1,83 [1,45; 2,30]	NNH=9 [7; 15]
3-4 stopnia	133/782 (17)	77/767 (10)	1,69 [1,30; 2,20]	NNH=14 [9; 27]

Przerwanie leczenia ^a				
Opóźnienie dawki z powodu AE	524/782 (67)	447/767 (58)	1,15 [1,06; 1,24]	NNH=11 [7; 25]
Zaprzestanie leczenia ogółem	698/782 (89)	728/767 (95)	0,94 [0,91; 0,97]	NNT=18 [13; 34]
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	371/782 (47)	251/767 (33)	1,45 [1,28; 1,64]	NNH=6 [5; 10]
AE 3-4 stopnia prowadzące do zaprzestania leczenia	194/782 (25)	113/767 (15)	1,68 [1,37; 2,08]	NNH=9 [7; 16]
AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia	300/782 (38) ^c	188/767 (25) ^c	1,57 [1,34; 1,82]	NNH=7 [5; 10]
AE 3-4 stopnia związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia	141/782 (18)	70/767 (9)	1,98 [1,51; 2,58]	NNH=11 [8; 18]
Zgony ^a				
Ogółem	538/782 (69)	572/767 (75)	0,92 [0,87; 0,98]	NNT=18 [10; 77]
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	16/782 (2)	4/767 (1)	3,92 [1,32; 11,68]	NNH=65 [37; 244]

^a okres obserwacji: 12,1 mies. (publ kacja EMA 2021, Janjigian 2021; ^b okres obserwacji 24,0 mies. (publikacja Shitara 2021); ^c dla 36 miesięcy obserwacji: 473 zdarzenia w grupie badanej oraz 346 zdarzeń w grupie kontrolnej (abstrakt Janjigian 2023); ^d dla 36 miesięcy obserwacji: 331 (42) zdarzenia w grupie badanej oraz 198 (26) zdarzeń w grupie kontrolnej (abstrakt Janjigian 2023);

W przypadku szczegółowych zdarzeń niepożądanych (występujących u $\geq 15\%$ badanych) różnice istotne statystycznie dotyczyły częstości występowania biegunki, zmniejszenia liczby neutrofilii i płytek krwi oraz zwiększenia poziomu aminotransferazy asparaginowej, która to częstość była wyższa w grupie NIV+CT niż w grupie CT.

Do najczęściej występujących zdarzeń 3-4. stopnia należały neutropenia (15% vs. 12%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (11% vs. 9%), przy czym różnice między nie były istotne statystycznie. Częstość pozostałych zdarzeń 3-4. stopnia wyniosła $\leq 6\%$ w obu grupach, a różnicę istotną statystycznie na korzyść badanej interwencji odnotowano w przypadku anemii.

Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u $\geq 15\%$ pacjentów w badaniu CheckMate 649 – populacja Ogólna ITT (EMA 2021 - okres obserwacji 12,1 mies.)

Punkt końcowy	NIV+CT n/N (%)	CT n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Bez względu na stopień nasilenia				
Nudności	323/782 (41)	292/767 (38)	1,08 [0,96; 1,23]	0,03 [-0,02; 0,08]
Biegunka	253/782 (32)	206/767 (27)	1,20 [1,03; 1,41]	NNH=18 [9; 104]
Neuropatia obwodowa	221/782 (28)	190/767 (25)	1,14 [0,97; 1,35]	0,03 [-0,01; 0,08]
Anemia	203/782 (26)	171/767 (22)	1,16 [0,98; 1,39]	0,04 [-0,01; 0,08]
Zmęczenie	202/782 (26)	173/767 (23)	1,15 [0,96; 1,37]	0,03 [-0,01; 0,08]
Wymioty	195/782 (25)	166/767 (22)	1,15 [0,96; 1,38]	0,03 [-0,01; 0,07]
Neutropenia	191/782 (24)	181/767 (24)	1,04 [0,87; 1,24]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	158/782 (20)	118/767 (15)	1,31 [1,06; 1,63]	NNH=20 [11; 98]
Trombocytopenia	157/782 (20)	145/767 (19)	1,06 [0,87; 1,30]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zmniejszenie apetytu	157/782 (20)	139/767 (18)	1,11 [0,90; 1,36]	0,02 [-0,02; 0,06]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	156/782 (20)	115/767 (15)	1,33 [1,07; 1,66]	NNH=20 [11; 84]
Neuropatia obwodowa czuciowa	137/782 (18)	119/767 (16)	1,13 [0,90; 1,41]	0,02 [-0,02; 0,06]
Zwiększenie poziomu AspAT	122/782 (16)	69/767 (9)	1,73 [1,31; 2,29]	NNH=15 [10; 29]
3-4 stopnia				
Nudności	20/782 (3)	19/767 (2)	1,03 [0,56; 1,92]	0,001 [-0,01; 0,02]
Biegunka	35/782 (4)	24/767 (3)	1,43 [0,86; 2,38]	0,01 [-0,01; 0,03]
Neuropatia obwodowa	31/782 (4)	22/767 (3)	1,38 [0,81; 2,37]	0,01 [-0,01; 0,03]
Anemia	47/782 (6)	21/767 (3)	2,20 [1,33; 3,64]	NNH=30 [18; 80]

Zmęczenie	30/782 (4)	17/767 (2)	1,73 [0,96; 3,11]	0,02 [-0,001; 0,03]
Wymioty	17/782 (2)	24/767 (3)	0,69 [0,38; 1,31]*	-0,01 [-0,03; 0,01]
Neutropenia	118/782 (15)	93/767 (12)	1,24 [0,97; 1,60]	0,03 [-0,004; 0,06]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	83/782 (11)	67/767 (9)	1,22 [0,89; 1,65]	0,02 [-0,01; 0,05]
Trombocytopenia	19/782 (2)	13/767 (2)	1,43 [0,71; 2,88]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmniejszenie apetytu	14/782 (2)	13/767 (2)	1,06 [0,50; 2,23]	0,001 [-0,01; 0,01]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	20/782 (3)	19/767 (2)	1,03 [0,56; 1,92]	0,008 [-0,01; 0,02]
Neuropatia obwodowa czuciowa	16/782 (2)	14/767 (2)	1,12 [0,55; 2,28]	0,002 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie poziomu AspAT	12/782 (2)	5/767 (<1)	2,35 [0,83; 6,65]	0,01 [-0,002; 0,02]

* wg obliczeń analityków 0,69 [0,38; 1,28]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki trzech przeglądów systematycznych z metaanalizą: Da Silva 2021, Noori 2022 oraz Liu 2022. W opisach wyników skupiono się na porównaniu skuteczności pomiędzy terapiami, w szczególności niwolumab, chemioterapia i pembrolizumab.

Podsumowując, opisane przeglądy z metaanalizą wskazują na skuteczność pod względem OS i PFS niwolumabu w połączeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu I linii raka przełyku i żołądka. Przeprowadzone metaanalizy nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy niwolumabem a pembrolizumabem. W publikacji Liu 2022 przedstawiono ranking SUCRA, w ramach którego wskazano, że pierwsze miejsce pod względem prawdopodobieństwa bycia najskuteczniejszą technologią w zakresie OS i PFS zajął pembrolizumab, zaś drugie niwolumab. Należy mieć jednak na uwadze, że w ramach przeglądów analizowano populacje szersze niż oceniana w ramach niniejszego wniosku, zwłaszcza pod względem typu histologicznego czy wartości ekspresji CPS PD-L1.

Tabela 22. Wyniki włączonych opracowań wtórnych

Metodyka	Wyniki	Wnioski
Liu 2022		
<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą metodą Bayesa. Cel: Ocena i uszeregowanie według skuteczności i tolerancji terapii celowanych i inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu ze standardową chemioterapią jako leczenia pierwszego rzutu u nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (AGC), co ma pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych dla przyszłych pacjentów otrzymujących pierwszoliniową terapię. Przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane oraz Embase pod kątem badań opublikowanych przed 25 sierpnia 2021 r. Ocena AMSTAR II: krytycznie niska[^]</p>	<p>Do metaanalizy włączono 31 badań, które następnie podzielono na 2 grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 badań zostało przydzielonych do analizy „grupy specyficznej (<i>specific positivity group</i>)”, ponieważ badania te obejmowały pacjentów z pozytywnym wynikiem specyficznej patologicznej cechy lub ekspresji PD-L1 (CPS \geq 1) • tymczasem 20 badań zostało włączonych do analizy „grupy średniej (<i>average</i>)” dla populacji ogólnej pod względem patologicznym. <p>Dwa badania włączono do obu grup, ponieważ obejmowały zarówno dane dla grupy specyficznej, jak i dla grupy średniej (badania dla Niwo+CT i Pembro+CT).</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji:</u> W grupie „specyficznej” w rankingu SUCRA 1. miejsce zajął pembrolizumab (87,31%), 2. miejsce niwolumab (80,59%), a 3. miejsce rilotumumab (67,12%). W grupie „średniej” w rankingu SUCRA zolbetuksymab, trastuzumab plus pertuzumab i niwolumab zajęły trzy pierwsze miejsca (odpowiednio 89,85%, 80,73% i 64,19%).</p> <p><u>Przeżycie całkowite:</u> W grupie „średniej” w rankingu SUCRA pembrolizumab (87,78%) miał największe prawdopodobieństwo na poprawę OS, za nim uplasował się niwolumab (80,55%) i bewacyzumab</p>	<p>Podsumowując, wśród przeciętnych pacjentów bez obecności specyficznej patologicznej cechy lub ekspresji PD-L1, inh bitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 plus chemioterapia wydaje się być obiecującym schematem.</p>

	(64,22%). W grupie „swoistej” zolbetuksymab, trastuzumab plus pertuzumab i niwolumab zajęły pierwsze trzy miejsca pod względem wyniku SUCRA (odpowiednio 92,55%, 81,12% i 70,17%). W porównaniu parami niwolumab vs pembrolizumab nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem OS i PFS w obu analizowanych grupach.	
Noori 2022		
Przegląd systematyczny z metaanalizą. Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających inhibitory punktów kontrolnych (ICI) plus chemioterapia z samą chemioterapią w I linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i przełyku. Bazy danych PubMed, Scopus, Web of Science i EMBASE były systematycznie przeszukiwane do 25 marca 2022 r. Ponadto ręcznie przeszukiwano streszczenia prezentowane na konferencjach European Society for Medical Oncology (ESMO) i American Society of Clinical Oncology (ASCO) w celu zidentyfikowania innych potencjalnych badań RCT. Ocena AMSTAR II: krytycznie niska [^]	Do przeglądu włączono 11 publikacji opisujących 10 badań klinicznych. Nie wykazano, by rodzaj leku miał wpływ na efekt w zakresie OS (niwolumab HR=0,80 vs pembrolizumab HR=0,78 vs sintilimab HR=0,70 vs kamrelizumab HR=0,70 vs toripalimab HR=0,58; p = 0,31). Żadne zmienne nie były w stanie przewidzieć korzyści w zakresie PFS z zastosowania ICI w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, w tym rodzaj leku (niwolumab HR=0,78 vs pembrolizumab HR=0,72 vs sintilimab HR=0,60 vs kamrelizumab HR=0,56 vs toripalimab HR=0,58; p = 0,393). Zbiorcza analiza wykazała, że podawanie ICI w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się z wyższym odsetkiem AE związanych z leczeniem, w tym AE dowolnego stopnia (RR=1,02, 95% CI: 1,00;1,04), AE stopnia 3. lub wyższego (RR=1,16, 95 %CI: 1,06;1,26), AE prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,51, 95% CI: 1,37;1,67) oraz ciężkich AE (RR=1,63, 95 %CI 1,44;1,85).	Połączenie ICI pierwszego rzutu z chemioterapią wpływa na wydłużenie OS i PFS u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem przełyku. Jednak dodatkowe badania są uzasadnione ze względu na różnice metodologiczne włączonych badań. Niezbędne wydaje się także określenie metod zapobiegania AE o podłożu immunologicznym bez wpływu na skuteczność.
Da Silva 2021		
Przegląd systematyczny z metaanalizą. Cel: Oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-PD-1/PDL1 u pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem żołądka i przełyku. Przeszukiwano następujące źródła danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Central, Web of Science, Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov (1 I 2010–23 XI 2020), abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (21 XI 2020) Ocena AMSTAR II: krytycznie niska ^{^^}	Do analizy ilościowej włączono w sumie osiem badań: cztery dedykowane leczeniu I linii i cztery oceniające II linię leczenia. Metaanaliza wykazała, że połączenie anty-PD-1 z chemioterapią w I linii wpływa na poprawę przeżycia. Połączenie Pembrolizumab + CT wykazało podobną korzyść w zakresie OS (HR=0,77; 95% CI: 0,67;0,88) jak niwolumab + CT (HR=0,83; 95% CI: 0,75;0,92). Efekty w zakresie PFS były również porównywalne między Niwo+CT (HR=0,68; 95% CI: 0,57;0,81) i Pembro+CT (HR=0,72; 95% CI: 0,60;0,85). Nie stwierdzono istotnej różnicy w bezpieczeństwie pod względem SAE podczas leczenia Niwo+CT lub Pembro+CT w porównaniu z chemioterapią.	Chemoimmunoterapia jest najlepszym sposobem leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka i przełyku HER2-ujemnego. Niwolumab + CT i Pembrolizumab + CT poprawiły OS i PFS w podobny sposób.

[^] ocena analityków Agencji; ^{^^} ocena Wnioskodawcy

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Opdivo

❖ Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczołakoraka żołądka, GEJ lub przełyku. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Z badania CA209649 wyłączono pacjentów ze znanym statusem HER-2 dodatnim. Dozwolone było włączanie pacjentów z nieokreślonym statusem, stanowili oni 40,3% pacjentów.

❖ Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów ($n = 1092$), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczołakoraka żołądka, GEJ lub gruczołakoraka przełyku, lub OSCC, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie (30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipoalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 76% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczołakoraka żołądka, GEJ lub gruczołakoraka przełyku, lub OSCC.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie III fazy z randomizacją – **CheckMate 649** - porównujące niwolumab stosowany w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) względem stosowania samej chemioterapii.

Do badania CheckMate 649 kwalifikowani byli pacjenci z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczołakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.

W badaniu CheckMate 649 wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z:

- istotnym statystycznie niższym o 30% ryzykiem zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81]; mediana OS była o 3,3 miesiące dłuższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej;
- znamionym statystycznie 30% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,60; 0,81]; mediana PFS była w ramieniu NIV+CT dłuższa o 2 miesiące względem samej CT;
- istotnym statystycznie wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie [RR=1,32; 95%CI: 1,16; 1,52];
- istotnym statystycznie blisko 2-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=1,94; 95%CI: 1,23; 3,06];

W populacji ogólnej badania CheckMate 649 stosowanie NIV+CT względem CT wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzeń 3-4. stopnia i ciężkich zdarzeń, w tym także tych związanych z leczeniem, a różnice między interwencjami były istotne statystycznie.

Znamienny statystycznie większy odsetek w grupie badanej niż w grupie kontrolnej odnotowano również pod względem: opóźnienia dawki, zaprzestania terapii w wyniku AE oraz zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia prowadzących do zakończenia leczenia, w tym tych związanych z leczeniem. Z kolei częstość zaprzestania leczenia ogółem była istotnie statystycznie niższa w grupie NIV+CT niż w ramieniu CT.

Analiza zgonów w badaniu CheckMate 649 wykazała, iż częstość zgonów w ramieniu interwencji była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnica była istotna statycznie. Natomiast ryzyko zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie NIV+CT w porównaniu do samej CT.

Podsumowanie wyników dla produktu Keytruda (pembrolizumab) na podstawie AWA OT.4231.7.2022

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie KEYNOTE-590, porównujące pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT). Do badania KEYNOTE-590 kwalifikowano chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakiem lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub zaawansowanym/przerzutowym gruczolakiem połączenia przelykowo-żołądkowego typu 1.

Wśród 749 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-590, u 383 (51%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej. Typem histologicznym nowotworu u siedemdziesięciu pięciu procent pacjentów był rak płaskonabłonkowy przełyku, a u 25% pacjentów gruczolakorak.

W badaniu KEYNOTE-590 wykazano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia pacjentów w grupie PEM+ChT względem PLC+ChT w zakresie OS w populacji ogólnej pacjentów z CPS ≥ 10 oraz w podgrupie chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku z CPS ≥ 10 , a także pod względem PFS zarówno w populacji ogólnej pacjentów z CPS ≥ 10 jak i w subpopulacjach z płaskonabłonkowym rakiem przełyku i gruczolakiem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie OS w podgrupie z gruczolakiem. Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej:

- Przeżycie całkowite, OS:
 - Populacja ogólna z PD-L1 CPS ≥ 10 : **HR=0,62 [95%CI: 0,49; 0,78]**;
 - Rak płaskonabłonkowy z PD-L1 CPS ≥ 10 : **HR=0,57 [95%CI: 0,43; 0,75]**; mediana OS: 13,9 mies. vs. 8,8 mies.;
 - Gruczolakorak z PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,83 [95%CI: 0,52; 1,34]; mediana OS: 12,1 mies. vs. 10,7 mies.;
- Przeżycie wolne od progresji lub zgonu, PFS:
 - Populacja ogólna z PD-L1 CPS ≥ 10 : **HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63]**; mediana PFS: 7,5 mies. vs. 5,5 mies.
 - Rak płaskonabłonkowy z PD-L1 CPS ≥ 10 : **HR=0,53 [95%CI: 0,40; 0,69]**; mediana PFS: 7,3 mies. vs. 5,4;
 - Gruczolakorak z PD-L1 CPS ≥ 10 : **HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,81]**; mediana PFS: 8,0 mies. vs. 6,0 mies.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipłatyne – 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Niwolumab porównano z chemioterapią standardową zalecaną i refundowaną w Polsce.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię dostępności uznano, iż perspektywa wspólna będzie tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

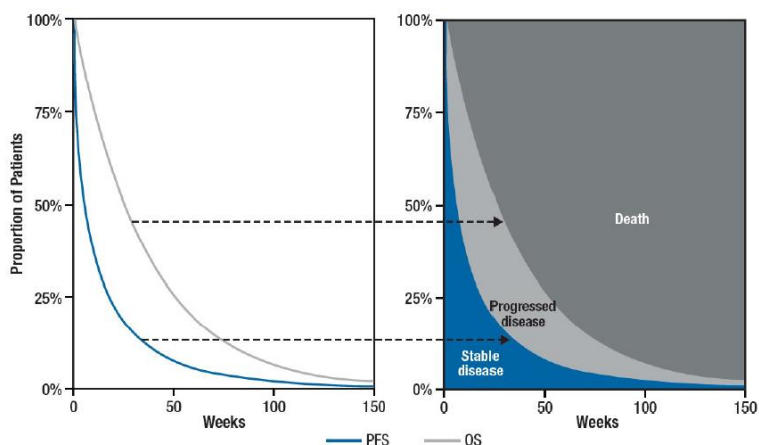
Model

Przedstawiony przez Wnioskodawcę model farmakoekonomiczny jest dostosowanym do warunków polskich, opracowanym w programie Microsoft Excel. Zastosowano technikę „podzielonego przeżycia” (ang. partitioned survival). Model uwzględnia trzy stany, w których mogą znajdować się pacjenci:

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

Do każdego stanu przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia.

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 dożywności horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany został 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 11. Schemat modelu Wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Modelowanie efektywności i czasu trwania terapii w analizie ekonomicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej: źródło danych stanowiło badanie CheckMate 649. 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. Szczegółowe parametry kliniczne zawarte są w rozdz. 4 niniejszej AWA.

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. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych z badania CheckMate 649 dokonano na podstawie statystyk poprawności 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.

Autorzy modelu testowali czy pomiędzy ramieniem NIV + CT, a CT spełnione jest założenie proporcjonalnego hazardu. Analiza wykresu reszt Schoenfelda nie pozwalała na odrzucenie hipotezy, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione. Jednak na wykresie funkcji hazardu krzywe dla obu ramion przecinały 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. Podsumowanie założeń analizy podstawowej i uwzględnionych analiz wrażliwości w zakresie OS i PFS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – dane uwzględnione w AE wnioskodawcy

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 1 węzłem – 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	

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące efektywności NIV + CT oraz CT określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. W zakresie bezpieczeństwa dane określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.

Charakterystyka populacji

W modelu przyjęto charakterystykę wyjściową pacjentów na podstawie badania CheckMate 649. Wartości uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

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

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania CheckMate 649. Na podstawie dostępnych danych z badania CheckMate 649 wnioskodawca zastosował dwie metody uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów: poprzez wykorzystanie analiz opisowych oraz poprzez opracowanie liniowego modelu efektów mieszanych (LMM, ang. linear mixed model).

W obliczeniach wnioskodawca wykorzystał wartości analiz opisowych oraz model LMM, oparte na polskich normach użyteczności. 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 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. 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. Dodatkowo w ramach scenariusza U-2 użyteczności stanów zdrowia pacjenta wyznaczono na podstawie modelu LMM bez uwzględnienia zmiennej określającej rodzaj terapii. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów.

W modelu uwzględniono zmianę jakości związaną z wiekiem oraz spadek użyteczności wynikający ze zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25. Wartości użyteczności w analizie podstawowej oraz w scenariuszach analizy wrażliwości

Stan zdrowia	NIV + CT	CT
Analiza podstawowa		
Brak progresji		
Progresja		
Scenariusz U-1		
Brak progresji		
Progresja		
Scenariusz U-2		
Brak progresji		
Progresja		

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

Koszty leków

Koszt ocenianej technologii przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji. Dawkowanie NIV w skojarzeniu z XELOX lub FOLFOX określono na podstawie ChPL Opdivo, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy 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 wchodziły 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) oraz 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. 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). W oparciu o wytyczne PTOK, wytyczne AHS (ang. Alberta Health Services) oraz charakterystyki produktów leczniczych określono dawki poszczególnych schematów CT uwzględnionych w analizie.

Zużycie leków, wyrażone w postaci średniej liczby dawek podawanych pacjentom, zaczerpnięto z badania CheckMate 649.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

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 określonych dla poszczególnych grup JGP. Koszty leczenia nudności, biegunki, wymiotów oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012. Z uwagi, iż dane w publikacji oszacowano w 2012 roku, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2020. W analizie przyjęto, że koszty leczenia zmniejszonej liczby neutrofilii są takie jak koszty neutropenii. Przyjęto, że koszty leczenia zmęczenia są równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-typu W12.

Koszt następnej linii leczenia

Przyjęto, że leczenie kolejnej linii otrzymuje [] pacjentów w ramieniu NIV + CT oraz [] pacjentów w ramieniu CT, zgodnie z oryginalnymi założeniami modelu. W ramach leczenia kolejnej linii uwzględniono schematy chemioterapii standardowej, które stosowano w pierwszej linii leczenia w ramieniu CT. Udziały przyjęto na podstawie [] Koszty kolejnych linii leczenia są naliczane pacjentom całościowo, w momencie opuszczenia stanu PFS. Czas trwania kolejnej linii przyjęto za autorami modelu, iż wynosi [] niezależnie od stosowanych schematów.

Przyjęte w analizie wartości kosztów przedstawiono w poniższej tabeli. Ponadto kluczowe założenia dotyczące kosztów z analizy podstawowej przedstawiono w rozdz. 3.8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 26. Koszty przyjęte w modelu

Kategorie kosztowe	NIV + CT	CT
Koszt podania leków	486,72 zł	390,00 zł
Źródło danych	Zarządzenie Nr 91/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i	Zarządzenie Nr 72/2022/DGL z dnia 1 czerwca 2022 r. oraz Zarządzenie Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie

	realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe	określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Koszt podania wg średniej liczby dawek / koszt podania wg TTD		
Źródło danych	ChPL	Wytyczne PTOK, wytyczne AHS oraz CHPL
	Średnia liczba podanych dawek poszczególnych substancji została wyznaczona w oparciu o dane z badania CheckMate 649.	
Koszt monitorowania (koszt tygodniowy)	104,99 zł	31,09 zł
Źródło danych	Założenie, że koszt monitorowania terapii NIV + CT będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii stosowanych obecnie w programie lekowym B.58 Leczenie zaawansowanego raka żołądka.	Założenie, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej [zł]

Parametr	NIV + CT	CT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Warto podkreślić, iż wnioskodawca w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo został poproszony o aktualizację cen

progowych zbytu netto za miligram niwolumabu przy uwzględnieniu najbardziej aktualnych kosztów leków oraz nowego proggu opłacalności wynoszącego 175 926 zł/QALY.

Oszacowana i zaktualizowana przez wnioskodawcę, zgodnie z nowym proggiem opłacalności, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy prezentuje poniższa tabela.

Tabela 28. Cena progowa oszacowana w analizie wnioskodawcy

	Cena progowa – ICUR [zł]
	Opdivo (niwolumab) – cena zbytu netto za mg

Dodatkowo wnioskodawca wyznaczył również ceny progowe zbytu netto wnioskowanej technologii za opakowania leku Opdivo 40 mg oraz Opdivo 100 mg przy uwzględnieniu najbardziej aktualnych kosztów leków oraz nowego proggu opłacalności wynoszącego 175 926 zł/QALY.

Tabela 29. Cena progowa za opak. oszacowana w analizie wnioskodawcy

Opakowanie	Cena progowa / opak. dla ICUR (QALY)	Cena progowa / opak. dla ICER (LY)
Opdivo 40 mg		
Opdivo 100 mg		

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem (CT) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. Probabilistic Sensitivity Analysis) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

- W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.
- W przypadku jednokierunkowej analizy 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.

Wyniki analizy wrażliwości:

❖ Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analitycy Agencji zaktualizowali probabilistyczną analizę o porównanie do aktualnego proggu opłacalności.

² 175 926 zł/QALY



❖ **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w analizie wnioskodawcy w rozdz. 6.1.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Odniesiono się w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 40-letni, co jest zasadne ponieważ w ocenianej populacji tożsamy jest z dożywnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 9)

- „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 RDI 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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura modelu wydaje się być odpowiednia dla analizowanego problemu decyzyjnego i poprawnie oddaje przebieg modelowanej choroby.

Wnioskodawca wybrał technikę analityczną, kosztów użyteczności w związku z wykazaniem w RCT przewagi ocenianej technologii nad komparatorem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby. Uwagi dotyczące wyboru komparatora przedstawia rozdz. 3.6.

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności. Estymowane w modelu ekonomicznym przeżycie pacjentów po 40 latach w przypadku NIV + CT wynosi [redacted], a w przypadku CT wynosi [redacted]. Mając na uwadze powyższe, długość horyzontu można uznać za wystarczającą. Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane kliniczne z badania CheckMate 649 wynosi ok. 2 lata. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz dotyczący alternatywnego horyzontu czasowego (scenariusz H [redacted])

W celu ekstrapolacji danych z badania CheckMate 649 wnioskodawca wykorzystał wybrane modele parametryczne – na podstawie współczynnika AIC oraz współczynnika BIC, wizualnej oceny rozważanych rozkładów, oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym, a także, o ile były dostępne, odpowiednich danych zewnętrznych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości, a ich uwzględnienie nie wpływało na zmianę wnioskowania.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Skuteczność

Dane kliniczne oparto na wynikach badania CheckMate 649. Ograniczenia badania CheckMate 649 przedstawiono w rozdz. 4.1.4 niniejszej AWA.

Koszty

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się przede wszystkim o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz dane rozliczeniowe NFZ. Uwzględnione dane były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dane kosztowe można uznać zatem za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Użyteczność

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w analizie podstawowej 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).

Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie wyników dotyczących jakości życia, zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu POLO. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze związane z uwzględnieniem alternatywnych wartości użyteczności. W analizie wrażliwości wykorzystano: analizy opisowe, z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii oraz braku dodatkowych spadków związanych z AE (scenariusz U-1) oraz model LMM, brak uwzględnienia rodzaju terapii, wraz z dodatkowymi spadkami związanymi z AE (scenariusz U-2), a także nieuwzględnienie zmiany jakości życia związanej z wiekiem (scenariusz U-3). [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca następująco opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej: „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”.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu wnioskodawca porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania wnioskodawca odnalazł trzy analizy ekonomiczne, których wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu: Shu 2022, Jiang 2022 oraz Kashiwa 2022.

Natomiast zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, walidacja zewnętrzna danych OS dla CT została przeprowadzona przez autorów modelu w trakcie procesu wyboru krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie, przy czym nie zidentyfikowano innych danych w omawianym zakresie.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Główne ograniczenia analizy stanowią: oparcie się [redacted] w zakresie wielkości udziałów i schematów stosowanych w populacji docelowej oraz całościowe naliczenie kosztów leków w pierwszym cyklu modelu (brak uwzględnienia rozkładu kosztów w czasie).

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem (CT) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Warto zauważyć, iż w 2022 roku oceniano w Agencji lek Keytruda (pembrolizumab)³ w zbliżonym wskazaniu (rak przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS \geq 10), który zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. został włączony do programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. Pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU porównano wówczas do schematu cisplatyna + 5-FU. Zgodnie z przedstawionymi wówczas wynikami, stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w miejsce cisplatyny z 5-FU okazywało się [REDACTED]

³ AWA Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” (nr BIP AOTMiT: 16/2022)

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego niwolumab stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipłatyne – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny), zgodnie z art. 14 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Grupa limitowa

Uwzględniono finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab

Poziom odpłatności

W analizie uwzględniono, iż lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa

Wnioskodawca celem oszacowania populacji docelowej wykorzystał:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN),
- dane sprawozdawane przez NFZ,

- dane literaturowe,



Tabela 31. Parametry szacunków populacji

Zmienna	Rak przełyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przełykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Liczba nowych zachorowań	1465	1476	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	KRN
Udział wskazania w ogólnym kodzie ICD-10	100%		83%		17%		Dane KRN i NFZ
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem	13%		95%		95%		Dane polskie z GLOBOCAN 2018
Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	■		■		■		■
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS			■				■
Odsetek pacjentów bez mutacji HER2	■		■		■		■
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5			51%				Dane literaturowe
Odsetek pacjentów leczonych systemowo	■		■		■		■
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	■		■		■		■

Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów również określono na podstawie [redacted]. Wartości dla poszczególnych wariantów przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Udziały w rynku technologii wnioskowanej

Wariant oszacowania	Technologia	2023			2024		
		GC	GEJC	EC	GC	GEJC	EC
Scenariusz istniejący							
-	NIV	0%	0%	0%	0%	0%	0%
-	CT	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Scenariusz nowy							
BC	NIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	CT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MIN	NIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	CT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MAX	NIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	CT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Koszty

W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków, koszty
- monitorowania leczenia,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, monitorowania po progresji
- koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Wnioskodawca w odpowiedzi na wezwanie do uzupełniania wymagań minimalnych odstąpił od aktualizacji danych kosztowych wykorzystanych analizie wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności względem schematów CAPOX oraz FOLFOX. W BIA w ramieniu komparatora uwzględniono: FOLFOX, CAPOX, DOF, FC, FOLFIRI, ECF, KC, EOF, 5-FU oraz CPE.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane przedstawiono w rozdziale 3.3. AWA
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy w ocenie analityków jest dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej.

Oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej jest zbieżna z wielkością populacji wskazaną przez ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego (prof. Maciej Krzakowski).

Ograniczenia Analizy Wpływu na Budżet zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „Na potrzeby analizy dla uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci diagnozowani w danym roku z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, którzy w całym przebiegu choroby/leczenia spełniać będą kryteria kwalifikacji do PL, będą je spełniać już w roku diagnozy nowotworu. Założenie takie prowadzi wprawdzie do zawyżenia liczebności populacji docelowej poprzez zbyt szybkie przypisanie części pacjentów spełnienia kryteriów kwalifikacji PL, jednak jest to równoważone pominięciem w obliczeniach pacjentów zdiagnozowanych z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku w latach poprzedzających, którzy kryteria kwalifikacji do PL spełnialiby w latach 2023-2024.”
- „Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.”
- „Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „Rozpowszechnienie schematów wchodzących w skład CT w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Opdivo w scenariuszu nowym określono [redacted]. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”

[redacted]

- „W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 cykli 7-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- Część danych kosztowych nie była aktualna na dzień złożenia wniosku oraz nie została przez wnioskodawcę zaktualizowana w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niespełnionych wymagań minimalnych. Jako argumentację wnioskodawca [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 36. Założenia scenariuszy analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet

Parametr	Wariant	Wartość		Źródło
		2023	2024	
Liczebność populacji docelowej	A0			
	A1			
	A2			
NIV+CT w scenariuszu nowym (Rak przełyku / Rak żołądka / Rak połączenia żołądkowo-przełykowego)	B0			
	B1			
	B2			
Liczba dawek	C0	Średnia liczba dawek		Założenie Wnioskodawcy
	C1	Dolna granica 95% CI		
	C2	Górna granica 95% CI		
Zużycie leków	D0	Na podstawie średniej liczby dawek		Założenie Wnioskodawcy
	D1	TTD		

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. (w mln zł)

Wariant	2023				2024			
	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	NIV	Sumaryczne	NIV	Sumaryczne	NIV	Sumaryczne	NIV	Sumaryczne
BC								
A1								
A2								
B1								
B2								
C1								
C2								
D1								

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego niwolumab stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipłatyne – 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.

W trakcie prac nad niniejszą analizą refundacją w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego z potwierdzoną ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 (I linia leczenia). W związku z powyższym dla części wnioskowanej populacji docelowej pembrolizumab stanowi technologię opcjonalną – patrz rys. 5 i rys. 6. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania dotyczące wielkości populacji docelowej (a w szczególności udziałów w rynku wnioskowanej technologii) poczyniono nie uwzględniając refundacji pembrolizumabu. W związku z tym faktyczne udziały niwolumabu mogą odbiegać od tych założonych w analizie wnioskodawcy. Zgodnie z przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej⁴, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda,

⁴ AWA Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” (nr BIP AOTMiT: 16/2022)

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Poniżej zestawiono wybrane zapisy programu z treścią ChPL Opdivo i kryteriami badania CheckMate 649.

Tabela 38. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL Opdivo	Uwagi
[REDACTED]	Brak odniesienia	W badaniu CheckMate 649 dopuszczalna była kwalifikacja chorych po wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; radioterapia i/lub chemioradioterapia raka GC lub GEJ była dozwolona, o ile ostatnie podanie miało miejsce co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Radioterapia paliatywna była dozwolona pod warunkiem podania ostatniej dawki 2 tygodnie przed randomizacją.
[REDACTED]	Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.	W badaniu CheckMate 649 niwolumab podawano maksymalnie przez 2 lata. Dopuszczono Jednak możliwość kontynuowania leczenia poza początkową progresją choroby (zgodnie z RECIST wersja 1.1) w ramieniu NIV+CT, na podstawie oceny badacza.

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe różnice w zapisach obecnego programu lekowego B.58 z proponowanymi zapisami – skupiono się na kryteriach leczenia pembrolizumabem i niwolumabem.

Tabela 39. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące niwolumabu i pembrolizumabu

Projekt programu B.58	Obowiązujący program B.58 - zapisy dotyczące pembrolizumabu
Leczenie niwolumabem ma obejmować dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku, żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (I linia leczenia),	Leczenie pembrolizumabem nie obejmuje leczenia raka żołądka i nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu. Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (I linia leczenia).
[REDACTED]	Wartość ekspresji PD-L1 CPS kwalifikująca do leczenia pembrolizumabem wynosi ≥ 10 .
[REDACTED]	Brak takiego zapisu w kryteriach kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem
[REDACTED]	Aktualnie leczenie pembrolizumabem trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Opdivo / niwolumab we wskazaniu zaawansowany rak żołądka i przełyku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.02.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: *nivolumab, opdivo, (o)esophageal cancer, gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma, gastric cancer.*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (4 pozytywne oraz 1 pozytywna warunkowo). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wynikającą ze stosowania terapii. W rekomendacji CADTH, wskazano m.in. warunek obniżenia ceny do akceptowalnego poziomu.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo/niwolumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, 2022	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5	Pozytywna Wskazano że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną w stosunku do samej chemioterapii z ocenianej populacji. Ze względu na znaczące zastrzeżenia metodologiczne analizy ekonomiczne i wpływu na budżet uznano za niewiarygodne.
CADTH, 2022	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS)	Pozytywna warunkowo Rekomendację oparto na dowodach z badania CheckMate-649 które w opinii analityków CADTH wskazują statystycznie i klinicznie istotną przewagę niwolumabu z FOLFOX/XELOX w zakresie przeżycia całkowitego w ocenianej populacji. Refundacja jest rekomendowana pod warunkiem m.in. obniżenia ceny (obniżenie ceny o 95% jest konieczne do osiągnięcia efektywności kosztowej).
PBAC, 2021/2022	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS)	Pozytywna W pierwotnej rekomendacji (wydanej w 2021 roku) nie rekomendowano refundacji niwolumabu we wnioskowanej populacji ze względu na zbyt wysoką cenę preparatu i nieakceptowalny ICER. W 2022 wydano pozytywną rekomendację. PBAC uznał że odpowiednio zaadresowano nakreślone w poprzedniej rekomendacji problemy.
NICE, 2023	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5	Pozytywna W opinii NICE przedstawiono dowody na korzyść w zakresie przedłużenia czasu do progresji i czasu do zgonu wynikającą ze stosowania niwolumabu z XELOX/FOLFOX w porównaniu do samego XELOX/FOLFOX. Szacunki efektywności kosztowej mieściły się w zakresie akceptowanym przez NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC, 2022	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5	<u>Pozytywna</u> W opinii SMC przedstawiono dowody na wyższą skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (jednakowe dla obu wnioskowanych prezentacji)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	■	[Redacted]	■
Grecja	■	[Redacted]	■
Hiszpania	■	[Redacted]	■
Holandia	■	[Redacted]	■
Irlandia	■	[Redacted]	■
Islandia	■	[Redacted]	■
Liechtenstein	■	[Redacted]	■
Litwa	■	[Redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	■	[Redacted]	■
Łotwa	■	[Redacted]	■
Malta	■	[Redacted]	■
Niemcy	■	[Redacted]	■
Norwegia	■	[Redacted]	■
Portugalia	■	[Redacted]	■
Rumunia	■	[Redacted]	■
Słowacja	■	[Redacted]	■
Słowenia	■	[Redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	■	[Redacted]	■
Szwecja	■	[Redacted]	■
Węgry	■	[Redacted]	■
Włochy	■	[Redacted]	■



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.11.2022 r., znak PLR.4500.1806.2022.18.PTO, PLR.4500.1807.2022.15.PTO (data wpływu do AOTMiT 30.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pierwszej linii dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 .

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego.

Rak żołądka

Definicja

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (*adenocarcinoma*). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyściełającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokryne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań wyniosła ogółem ok. 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet.

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko 5 tys. pacjentów.

Rokowanie

Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Rak przełyku

Definicja

Nowotwór złośliwy rozwijający się w przełyku. Wśród nowotworów złośliwych przełyku wyróżniamy: raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (>90% przypadków) oraz inne – mięsaki, rakowiaki i chłoniaki. W prawie ¾ przypadków gruczolakorak występuje w części dalszej przełyku, a ½ przypadków raka płaskonabłonkowego – w części środkowej. Najrzadziej ($\leq 10\%$) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Epidemiologia

Liczba zachorowań w Polsce w 2020 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 976 mężczyzn i 343 kobiet. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 24. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2020 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,6 tys. pacjentów.

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od lokalizacji nowotworu, zaawansowania w chwili rozpoznania oraz typu histologicznego. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w zaawansowanym stadium, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć to 5-10%.

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16.0)

Definicja

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną wybrano standardową chemioterapię. Wybrana przez Wnioskodawcę technologia alternatywna, tj. chemioterapia standardowa, była jedynym komparatorem na czas złożenia wniosku.

Należy zauważyć, iż w trakcie prac nad niniejszą analizą refundacją w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego z potwierdzoną ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 (I linia leczenia). W związku z powyższym dla części wnioskowanej populacji docelowej pembrolizumab stanowi obecnie technologię opcjonalną. Wspólna część populacji dla pembrolizumabu i niwolumabu to chorzy z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 10 – oznacza to że niwolumab dodatkowo ma obejmować leczeniem HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS pomiędzy 5 a 9 oraz HER2- gruczolakorakiem żołądka z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 5 .

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie III fazy z randomizacją – **CheckMate 649** - porównujące niwolumab stosowany w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) względem stosowania samej chemioterapii.

Do badania CheckMate 649 kwalifikowani byli pacjenci z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.

W badaniu CheckMate 649 wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z:

- istotnym statystycznie niższym o 30% ryzykiem zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81]; mediana OS była o 3,3 miesiące dłuższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej;
- znamienym statystycznie 30% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,60; 0,81]; mediana PFS była w ramieniu NIV+CT dłuższa o 2 miesiące względem samej CT;
- istotnym statystycznie wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie [RR=1,32; 95%CI: 1,16; 1,52];
- istotnym statystycznie blisko 2-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=1,94; 95%CI: 1,23; 3,06].

Analiza bezpieczeństwa

W populacji ogólnej badania CheckMate 649 stosowanie NIV+CT względem CT wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzeń 3-4. stopnia i ciężkich zdarzeń, w tym także tych związanych z leczeniem, a różnice między interwencjami były istotne statystycznie.

Znamienno statystycznie większy odsetek w grupie badanej niż w grupie kontrolnej odnotowano również pod względem: opóźnienia dawki, zaprzestania terapii w wyniku AE oraz zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia prowadzących do zakończenia leczenia, w tym tych związanych z leczeniem. Z kolei częstość zaprzestania leczenia ogółem była istotnie statystycznie niższa w grupie NIV+CT niż w ramieniu CT.

Analiza zgonów w badaniu CheckMate 649 wykazała, iż częstość zgonów w ramieniu interwencji była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnica była istotna statycznie. Natomiast ryzyko zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie NIV+CT w porównaniu do samej CT.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności niwolumabu (produkt leczniczy 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 gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 40-letnim horyzoncie czasowym.



W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem (CT) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego niwolumabu 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 gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.



Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (4 pozytywne oraz 1 pozytywna warunkowo). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wynikającą ze stosowania terapii. W rekomendacji CADTH, wskazano m.in. warunek obniżenia ceny do akceptowalnego poziomu.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><i>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).</i></p> <p><i>Wyjaśnienie: Zdaniem Agencji pominięto istotny parametr modelu. W ramach analiz wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym koszt technologii opcjonalnej byłby równy najniższemu kosztowi spośród schematów chemioterapii uwzględnionych w ramieniu komparatora.</i></p>	NIE	

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- CheckMate 649** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, 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.
- Moehler MH, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli AS, Liu T, Schenker M, Yanez PE, Tehfe M, Li M, Cullen D, i in. (2021) First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *JCO* 39(15_suppl):4002–4002.
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Tehfe M, Elimova E, Bruges R, Zander T, i in. (2022) Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 603(7903):942–948.
- Da Silva 2021** Silva LL da, Aguiar PN, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, Lima Lopes G de. (2021) Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers* 13(11):2614.
- Liu 2022** Liu S et al. Comparative efficacy and tolerability of targeted and immunotherapy combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 20;12(1):22024.
- Noori 2022** Noori S et al. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113(Pt A):109317.

Rekomendacje kliniczne

- AHS 2021** Gastric Cancer Effective Date: April, 2021. Clinical Practice Guideline GI-008– Version 6
Effective Date: June, 2021 Esophageal Cancer. Clinical Practice Guideline GI-009 – Version 6
- ASCO 2023** Shah A.M. et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 00. © 2023 by American Society of Clinical Oncology
- ESMO 2022** Lordick F. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.
- Obermannová R. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):992-1004.
- JGCA 2021** Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2023 Jan;26(1):1-25.
- NCCN 2022** Ajani A. J. Gastric Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167–192
Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2.2022
- PTCO TCP 2022** Richter P. et al. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY* 2022, tom 7, nr 5, 381–388
- PTOK 2015** Potemski P. et al. Nowotwory układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.
- SEOM 2021** Fernández-Monte A. et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022 Apr;24(4):658-669.

Rekomendacje finansowe

- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Recommendation. Nivolumab (Opdivo). March 2022
- HAS 2022** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417971/fr/opdivo-nivolumab-adenocarcinome-gastrique
- NICE 2023** Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma (TA857). Technology appraisal guidance Published: 11 January 2023.
- PBAC 2022** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes March 2022 PBAC Meeting.
- SMC 2022** SMC Decision Explained. Nivolumab - SMC No: SMC2458. Date advice published: 12 September 2022

Pozostałe publikacje

AWA OT.4231.67.2022 Opdivo	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego; „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10; C15-C16)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.67.2022
AWA OT.4231.7.2022 Keytruda	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.7.2022
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (ostatnia aktualizacja 12.2022)
EMA 2021	Assessment report. OPDIVO. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 16 September 2021
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce. Publikacje za lata 2018-2020. https://onkologia.org.pl/pl/publikacje
Szczeklik 2021	Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków – sierpień 2022.
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków – sierpień 2022.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków – sierpień 2022.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet, Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków – sierpień 2022.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo - żołądkowego lub przelyku Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków – sierpień 2022.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.68.2022.IT.2
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.