

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab)
w terapii raka przełyku lub połączenia
przełykowo-żołądkowego
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 2636 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2022 / styczeń 2023



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	13
2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
3. Analiza ekonomiczna niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.....	15
3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	15
3.1.1. Populacja.....	15
3.1.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja).....	16
3.1.3. Technologia opcjonalna.....	17
3.1.4. Wyniki (punkty końcowe).....	18
3.2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	18
3.2.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	18
3.2.2. Perspektywa.....	18
3.2.3. Horyzont czasowy.....	19
3.2.4. Dyskontowanie.....	19
3.2.5. Technika analityczna.....	19
3.2.6. Struktura modelu.....	19
3.2.7. Główne założenia modelu.....	23
3.2.8. Walidacja modelu.....	24
3.3. Parametry modelu.....	24
3.3.1. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.....	24
3.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	25
3.3.3. Skuteczność.....	25
3.3.3.1. Krzywe przeżycia wolnego od wznowy choroby.....	26
3.3.3.2. Czas do dyskontynuacji leczenia.....	28
3.3.3.3. Przeżycie po nawrocie choroby.....	29
3.3.3.4. Przeżycie przed nawrotem choroby.....	31
3.3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).....	32
3.4. Koszty.....	33
3.4.1. Koszty niwolumabu.....	33
3.4.2. Koszty na ramieniu komparatora.....	34
3.4.3. Koszty jednostkowe podania niwolumabu.....	34
3.4.4. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.....	35
3.4.5. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby.....	36
3.4.6. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	37
3.4.7. Koszty po progresji choroby.....	37
3.4.8. Koszty leczenia paliatywnego.....	42
3.5. Użyteczności.....	42
3.6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	44

3.7.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	45
3.7.1.	Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości	45
3.7.2.	Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	47
3.8.	Wyniki analizy ekonomicznej	49
3.8.1.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	49
3.8.2.	Analiza podstawowa	50
3.8.3.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej	51
3.8.4.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	56
3.9.	Ograniczenia analizy	61
3.10.	Dyskusja i wnioski	62
4.	Analiza ekonomiczna niwolumabu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku	64
4.1.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	64
4.1.1.	Populacja	64
4.1.2.	Oceniana technologia medyczna (interwencja)	65
4.1.3.	Technologia opcjonalna	66
4.1.4.	Wyniki (punkty końcowe)	66
4.2.	Metodyka analizy ekonomicznej	67
4.2.1.	Zdefiniowanie strategii analitycznej	67
4.2.2.	Perspektywa	67
4.2.3.	Horyzont czasowy	67
4.2.4.	Dyskontowanie	68
4.2.5.	Technika analityczna	68
4.2.6.	Struktura modelu	68
4.2.7.	Główne założenia modelu	71
4.2.8.	Walidacja modelu	72
4.3.	Parametry modelu	73
4.3.1.	Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej	73
4.3.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	74
4.3.3.	Skuteczność	74
4.3.3.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	75
4.3.3.1.	Przeżycie całkowite (OS)	77
4.3.3.2.	Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)	80
4.3.4.	Bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane	81
4.4.	Koszty	82
4.4.1.	Koszty niwolumabu	83
4.4.2.	Koszty ipilimumabu	84
4.4.3.	Koszty chemioterapii	85
4.4.4.	Koszty jednostkowe podania leków	86
4.4.5.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego	87
4.4.6.	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii	89
4.4.7.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	90
4.4.8.	Koszty po progresji choroby	90
4.4.9.	Koszty leczenia paliatywnego	92
4.5.	Użyteczności	92
4.6.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	94
4.7.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	96
4.7.1.	Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości	96
4.7.2.	Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	97

4.8.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	99
4.8.1.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	99
4.8.2.	Analiza podstawowa.....	100
4.8.2.1.	Porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia.....	100
4.8.2.1.	Porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia.....	102
4.8.3.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	103
4.8.3.1.	Porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia.....	104
4.8.3.1.	Porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia.....	106
4.8.4.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	111
4.9.	Ograniczenia analizy.....	116
4.10.	Dyskusja i wnioski.....	116
5.	Załączniki.....	119
5.1.	Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w leczeniu EC lub GEJC.....	119
5.1.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	119
5.1.2.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	127
5.1.1.	Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	128
5.2.	Wyszukiwanie użyteczności: terapia adjuwantowa EC lub GEJC.....	131
5.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności.....	132
5.2.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	133
5.3.	Wyszukiwanie użyteczności: leczenie pierwszej linii ESCC.....	135
5.3.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	135
5.3.2.	Diagram wyszukiwania użyteczności.....	137
5.3.3.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	138
5.4.	Parametryczne krzywe przeżycia DFS (badanie CheckMate 577).....	141
6.	Spis tabel.....	143
7.	Spis wykresów i diagramów.....	146
8.	Piśmiennictwo.....	147

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
Dane osobowe ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym przeprowadzonym w związku z pracami nad raportem HTA oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniach Advisory Board zostały zaprezentowane w osobnym dokumencie	

Data zakończenia analizy: lipiec 2022 r.

Data aktualizacji analizy: styczeń 2023 r. (dane kosztowe, wyniki, próg opłacalności technologii medycznych)

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
www.inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaike
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	kryterium informacyjne Bayesowskie
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTC	Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
d	dzień/doba
DoT	Czas trwania leczenia (ang. <i>Duration of treatment</i>)
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EC	Rak przełyku (ang. <i>oesophageal carcinoma</i>)
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>)
GC	Rak żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJC	Rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
kg	kilogram
LY	lata życia (ang. <i>Life years</i>)
m.c.	masa ciała
m ²	metr kwadratowy (miara powierzchni)
mg	milligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	Niwolumab
Nr	numer
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)

PD	Progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	Bez progresji (ang. <i>Progression-free</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN	Polski Nowy Złoty
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
tys.	tysiãca, tysiãcy
Ust.	ustãp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wymagania minimalne	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®):

- 1) w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. (o)esophageal carcinoma, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastroesophageal junction carcinoma, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej,
- 2) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem.

Zleciodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [48].

Opracowanie przygotowano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (██████████). W analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu przeprowadzono w ramach analiz efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów. Jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto brak leczenia adiuwantowego.

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym, który umożliwił uwzględnienie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Globalny model ekonomiczny (wykonany w oprogramowaniu MS Excel) został dostosowany do warunków polskich, biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz aktualną praktyką kliniczną w Polsce, polskie dane kosztowe i zużycie zasobów oraz zestaw wartości EQ-5D dla Polski.

Wynikiem analizy są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

[Redacted content]

Wnioski końcowe

Obecnie istnieje wyjątkowo duża, niezaspokojona potrzeba medyczna na nowe opcje leczenia nowotworów żołądka i przełyku, zarówno miejscowo zaawansowanych, jak i przerzutowych, ponieważ są to nowotwory, dla których rokowanie pozostaje złe. Rak przełyku jest jedną z najbardziej agresywnych form nowotworu, dla 90% zdiagnozowanych pacjentów choroba jest śmiertelna. W sytuacji braku standardu dla leczenia uzupełniającego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym EC/GEJC po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji, ryzyko nawrotu pozostaje wysokie, szczególnie wśród pacjentów, którzy należą do grupy bez osiągniętej całkowitej odpowiedzi patologicznej. **Niwolumab spełnia warunki bycia terapią uzupełniającą o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez negatywnego wpływu na jakość życia, która jest niezbędna do utrzymania większej liczby pacjentów bez progresji choroby.**

Leczenie uzupełniające niwolumabem dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej i resekcji, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (brak leczenia adjuwantowego).

[Redacted content]

Leczenie pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([REDAKTOWANE]). W analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz w skojarzeniu z ipilimumabem przeprowadzono w ramach analiz efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów. Jako technologię opcjonalną przyjęto chemioterapię skojarzoną (cisplatyna + fluorouracyl).

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym, który umożliwił uwzględnienie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Globalny model ekonomiczny (wykonany w oprogramowaniu MS Excel) został dostosowany do warunków polskich, biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz aktualną praktyką kliniczną w Polsce, polskie dane kosztowe i zużycie zasobów oraz zestaw wartości EQ-5D dla Polski.

Wynikiem analizy są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Wyniki stosowanych obecnie metod w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku pozostają niezadawalające. Wynika to ze znacznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz jej niewielkiej wrażliwości na dostępne obecnie dla pacjentów opcje terapeutyczne takie jak radioterapia i chemioterapia.

Wysoka ekspresja PD-L1 występują u około połowy pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku i związana jest z gorszym 5-letnim przeżyciem (25% w porównaniu do 40% u pacjentów bez ekspresji PD-L1 [50]). Wyniki te wskazują na niezaspokojoną potrzebę w zakresie dostępu do nowych terapii skierowanych do pacjentów w tej populacji.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (wyłącznie chemioterapia).

[Redacted text block]

Istotny problem kliniczny, u chorych z zaawansowanym nowotworem stanowi znaczna toksyczność leczenia chemicznego. Należy podkreślić, że onkolog kliniczny często podejmuje trudną, ale słuszną decyzję odstąpienia od dalszego leczenia cytostatykami, na przykład w przypadku zaawansowanych nowotworów o niewielkiej wrażliwości na cytostatyki i ciężkiego

stanu ogólnego chorych. Stosowanie chemioterapii jest wówczas związane z objawami niepożądanymi, które mogą znacznie obniżyć jakość życia chorych, natomiast odpowiedź terapeutyczna jest zazwyczaj znikoma i nie powoduje istotnego zmniejszenia masy guza i złagodzenia objawów ani nie wydłuża istotnie czasu przeżycia.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku, pozwala uniknąć obciążającego leczenia chemioterapią i jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (wyłącznie chemioterapia).

1. CEL ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®):

- 1) w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. *oesophageal carcinoma*, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction carcinoma*, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej,
- 2) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuję o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [52].

Dla każdego z rozpatrywanych wskazań analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziałach 3.1 (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) oraz 4.1 (pierwsza linia leczenia ESCC)

Opracowanie przygotowano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 [48], produkt leczniczy Opdivo® jest finansowany z środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),
- B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64),
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16),
- B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C81).

Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia uzupełniającego niwolumabem pacjentów z EC lub GEJC oraz leczenia pierwszej linii ESCC nie wpłynie na zmianę grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających niwolumab.

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)

Produkt leczniczy	Opdivo®
Substancja czynna	niwolumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Odpłatność pacjenta	Lek dostępny bezpłatnie
Cena zbytu netto	[redacted]
Instrument podziału ryzyka	[redacted]
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab

3. ANALIZA EKONOMICZNA NIWOLUMABU W LECZENIU UZUPEŁNIĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM PRZEŁYKU LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO

3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

3.1.1. Populacja

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje: leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczołowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej i resekcji. Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Opdivo®.

Oceniana technologia medyczna zawiera produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:

- Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 10 mg/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod GTIN 05909991220501;
- Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518;

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [11] zalecana dawka i czas infuzji niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. W analizie przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 [29] (tj. 240 mg co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni).

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [18] oraz analizie klinicznej [17].

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego nie może przekroczyć 12 miesięcy (zgodnie z protokołem badania CheckMate 577). Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. [REDACTED]

3.1.3. Technologia opcjonalna

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

W randomizowanym badaniu klinicznym CheckMate 577 [29] skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym EC lub GEJC porównywano z brakiem terapii adjuwantowej (ramię placebo). Próba kliniczna CheckMate 577 [29] jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Brak leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią neoadjuwantową jest również aktualną praktyką kliniczną w warunkach polskich, co potwierdzają wyniki badania ankietowego, a także konkluzje ze spotkania Advisory Board [32,68].

W leczeniu górnego odcinka raka przełyku standardem leczenia jest radykalna radiochemioterapia (bądź terapia paliatywna w przypadku pacjentów, u których chemioradioterapia jest niemożliwa do zastosowania). Chirurgiczna resekcja guza nie jest wykonywana w tej populacji.

W leczeniu środkowego odcinka raka przełyku resekcja guza poprzedzona chemioradioterapią neoadjuwantową stanowi standard leczenia w grupie pacjentów, u których możliwe jest przeprowadzenie ezofagektomii. Wszyscy eksperci kliniczni biorący udział w badaniu ankietowym potwierdzili, że obecnie w warunkach polskich nie jest stosowane pooperacyjne leczenie uzupełniające, a brak leczenia uzupełniającego jest adekwatnym komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem.

W leczeniu dolnego odcinka raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego stosowane są dwie opcje terapeutyczne: chemioradioterapia neoadjuwantowa wraz z resekcją guza oraz chemioterapia okołoopercyjna (również z resekcją guza; schemat FLOT) w grupie chorych z rakiem gruczołowym, szczególnie wpustu żołądka. W przypadku pierwszego schematu leczenia po zabiegu chirurgicznym rutynowo nie stosuje się leczenia pooperacyjnego, zatem brak leczenia adjuwantowego jest tutaj odpowiednim komparatorem dla niwolumabu u powyższych pacjentów (potwierdzone przez wszystkich ekspertów klinicznych). Z kolei chemioterapia okołoopercyjna nie jest odpowiednim komparatorem,

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTOWE]

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTOWE] Wcześniejsza ścieżka terapeutyczna pacjenta po resekcji jest zatem odmienna w obu przypadkach.

Eksperti kliniczni jednoznacznie potwierdzili istniejącą obecnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz potrzebę wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Zdaniem ekspertów klinicznych komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem jest brak leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią neoadjuwantową [32,68].

Podsumowując, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne (NCCN 2022 [46], AHS 2021 [8]), opinię ekspertów klinicznych (wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania Advisory Board) oraz dostępne dowody naukowe, jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto brak leczenia uzupełniającego.

Szczegółowy opis wyboru komparatora został zaprezentowany w Analizie procesu decyzyjnego [18].

3.1.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii nivolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania z uwzględnieniem dyskontowania, oszacowano przypadające na dożywny horyzont czasowy następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywnym z uwzględnieniem dyskontowania.

Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

3.2. Metodyka analizy ekonomicznej

3.2.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewidyje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([17]). W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model comparing adjuvant Nivolumab or Watch and Wait in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer* [14] (przygotowany w celu oceny opłacalności nivolumabu we wnioskowanym wskazaniu), dostosowując go do warunków polskich.

3.2.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. Nivolumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego. W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie*

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [54], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

3.2.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. W związku z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z EC i GEJC, jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. [REDACTED]

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [54] oraz Wytycznymi HTA [1].

3.2.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,54]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [54] oraz z Wytycznymi HTA [1].

3.2.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Ponadto przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona została również analiza progowa.

3.2.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego otrzymującego adjuwantową terapię raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywnym.

Globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model comparing adjuvant Nivolumab or Watch and Wait in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer* [14], będący skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu MS Excel, został przygotowany w celu oceny opłacalności niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce (wprowadzając polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów oraz użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 577 [29], z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [25]).

W modelu porównywano następujące interwencje stosowane w leczeniu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego po wcześniejszej resekcji guza poprzedzonej chemioradioterapią neoadjuwantową:

- Niwolumab (monoterapia),
- Brak leczenia uzupełniającego.

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem EC lub GEJC. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności.

Modele ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania niwolumabu w innych wskazaniach z reguły należą do typu *partitioned survival model* (PSM), z trzema stanami zdrowotnymi (standardowa struktura w chorobach onkologicznych). W modelu PSM, aby oszacować obszar pod krzywą i odpowiadający mu czas przebywania w danym stanie zdrowotnym, wymagane byłoby uwzględnienie wyników badania klinicznego CheckMate 577 [29] dla DFS oraz OS. Jednakże w momencie tworzenia modelu dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były dostępne (nie zostały opublikowane również w momencie ukończenia bieżącej analizy), zatem zdecydowano się zbudować model Markowa, przyjmując stałe prawdopodobieństwo zgonu po progresji choroby (w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej tzw. *real world data*).

Model Markowa, typ modelu ekonomicznego standardowo stosowany w analizach ekonomicznych, składa się z trzech stanów zdrowotnych:

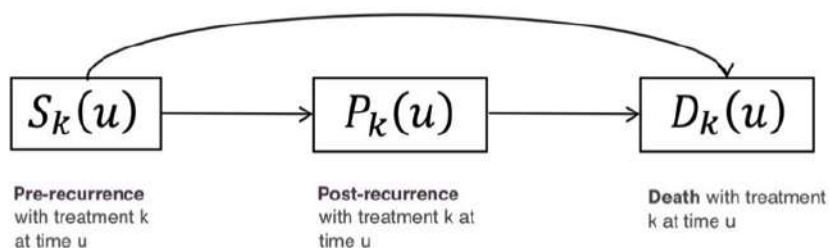
- Przeżycie bezwznowy choroby (*pre-recurrence*),
- Nawrót choroby (*post-recurrence*),
- Zgon (*death*).

Stanem wyjściowym jest stan przeżycie bez wznowy choroby, w kolejnych cyklach modelu pacjenci mogą trafić do każdego ze stanów, przy czym prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *pre-recurrence* do stanu *post-recurrence* wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) z badania CheckMate 577 [29]. Stany modelu odzwierciedlają różnice w przebiegu leczenia, użytecznościach oraz kosztach leczenia choroby.

Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc, co jest wystarczającym przedziałem czasowym, aby precyzyjnie oszacować koszty substancji czynnych i podania leków.

Struktura modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami została przedstawiona na rysunku poniżej:

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego



W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez wznowy choroby*, w którym uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w populacji pacjentów po przeprowadzonej resekcji. Pacjent pozostaje w tym stanie zdrowotnym do wystąpienia nawrotu choroby albo zgonu (co oznacza przejście do stanu terminalnego *Zgon*). Prawdopodobieństwa nawrotu zostało obliczone w oparciu o krzywe DFS. W modelu uwzględniono standardowe krzywe parametryczne, krzywe sklejone, krzywe odcinkowe oraz ułamkowe modele wielomianowe. Proces dopasowywania parametrycznych krzywych przeżycia do danych na poziomie pacjenta oparto na wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [36].

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

U pacjenta, który przeszedł do stanu *nawrót choroby* następuje wdrożenie leczenia (chemioterapia paliatywna). W trakcie przebywania w stanie *nawrót choroby* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo przejście do stanu zgon. Ze względu na brak danych dla przeżycia całkowitego z badania CheckMate 577, przejście od stanu po nawrocie do zgonu jest niezależne od leczenia. W analizie podstawowej zostało ono wyznaczone na podstawie wyników z rejestru holenderskiego Netherlands Comprehensive Cancer Organaton (IKNL) [23], po wcześniejszym dopasowaniu charakterystyki pacjentów do populacji z badania CheckMate 577 pod względem stopnia zaawansowania choroby, otrzymania terapii neoadiuwantowej i następującej resekcji, statusu resekcji (wymagana resekcja R0 oraz resztkowa choroba patologiczna, tj. brak całkowitej odpowiedzi patologicznej). Do zebranych danych dopasowano rozkład wykładniczy, który posiada stały hazard w czasie, odpowiedni do zastosowania w modelu Markowa.

W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc. W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania wznowa, zakończenie leczenia niwolumabem albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę połowy cyklu. Korekta połowy cyklu sprawia, że w modelu wznowa, zakończenie leczenia niwolumabem albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu.

Koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii medycznych zostały oszacowane w oparciu o czas spędzony w poszczególnych stanach oraz koszty i użyteczności przypisane do tych stanów.

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (lata życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania CheckMate 577 [29] (zobacz rozdział 3.3.2). Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (DFS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez wznowych choroby*.

Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność, CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy koszty-efektywność, CEA):

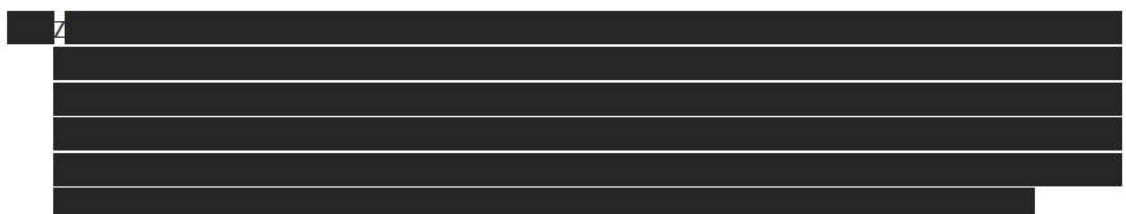
$$ICUR = \frac{(\text{łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} - \text{łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}{(\text{łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} - \text{łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}$$

$$ICER = \frac{(\text{łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} - \text{łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}{(\text{łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} - \text{łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}$$

3.2.7. Główne założenia modelu

Poniżej zestawiono główne założenia modelu ekonomicznego:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego (udostępnionego przez Wnioskodawcę) do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną.
- Porównanie niwolumabu i braku leczenia uzupełniającego przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanej próby klinicznej CheckMate 577 [29]. Jest to badanie *head to head*, bezpośrednio porównujące oceniane technologie medyczne, będące źródłem danych o skuteczności (DFS), bezpieczeństwie (występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz zużyciu zasobów (długość leczenia).
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania CheckMate 577 [29] (zgodnie z modelem globalnym) i zostały one przeskalowane z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [25].
- Jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- W modelu względnięto wpływ zdarzeń niepożądanych związanych z terapią na jakość życia pacjentów, przyjmując *disutilities* (spadki użyteczności zależne od wystąpienia takich zdarzeń) na podstawie publikacji Nafees 2008 [41] oraz raportu NICE (TA378) [21].
- W celu określenia przeżycia wolnego od wznowy choroby przeprowadzono estymację parametrycznych krzywych przeżycia oraz krzywych sklejonych w oparciu o dane źródłowe (krzywe Kaplana-Meiera) z badania CheckMate 577 [29]. Wykorzystano następujące rozkłady: standardowe krzywe parametryczne, krzywe sklejone, krzywe odcinkowe oraz ułamkowe modele wielomianowe. Zastosowane w analizie podstawowej rozkłady wybrano ze względu na zgodność prognoz z opinią ekspertów klinicznych (Advisory Board w związku z pracami nad modelem globalnym), kierunek hazardów zgodny z krzywymi Kaplana-Meiera, dopasowanie zgodnie z kryterium AIC, walidację z wynikami bazy danych IKNL [23] oraz publikacji oceniających przeżycie bez nawrotów po chemioradioterapii neoadiuwantowej w leczeniu gruczolowego raka przełyku [4,35], a także na podstawie wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplan-Meiera z badania klinicznego.



- Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie niwolumabem w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji terapii (TTD) z badania CheckMate 577 [29]. Krzywa TTD z badania znajduje się „poniżej” krzywej DFS (i obie krzywe nie przecinają się), zatem modelowanie kosztów leczenia w oparciu o przeżycie wolne od wznowy choroby mogłoby przeszacować koszt terapii.
- Aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywotni.
- W modelu zaimplementowano 1-miesięczne cykle, jako wystarczające, aby, uwzględniając korektę połowy cyklu, odzwierciedlić różnice w kosztach oraz efektach klinicznych.

- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Opdivo®, leki stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.

3.2.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Walidacja przeprowadzona na etapie tworzenia modelu globalnego obejmowała weryfikację techniczną, w ramach której przy każdej zmianie (nowej wersji) modelu sprawdzano wszystkie arkusze, formuły w nich zawarte i towarzyszące im analizy statystyczne pod kątem integralności z wersją bazową oraz weryfikację przyjętych założeń przez ekspertów klinicznych i ekonomicznych.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (załącznik 5.1) odnaleziono dwa opracowania oceniające opłacalność terapii niwolumabem.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, obejmowała porównanie oszacowanych odsetków pacjentów bez nawrotu choroby z wynikami badań CheckMate 577, Alnaji 2016 [4], Kukar 2015 [35] oraz holenderskiego rejestru IKNL [23] (wyniki walidacji przedstawiono w rozdziale 3.3.3.1).

3.3. Parametry modelu

3.3.1. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej ([17]). Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej oraz, w związku z brakiem danych dla przeżycia całkowitego, na podstawie danych z rejestru Netherlands Comprehensive Cancer Organization (IKNL) [23].

Badanie kliniczne CheckMate 577 (publikacja Kelly 2021 [29]) to prospektywne wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu (NIWO) w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego, u pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej i resekcji. 535 pacjentów było leczonych niwolumabem, 262 pacjentów otrzymało placebo. Zgodnie z wyborem komparatorów opisanym w Analizie problemu decyzyjnego [18], brak leczenia podtrzymującego stanowi odpowiedni komparator dla leczenia produktem Opdivo®.

Poniżej przedstawiono wyniki badania CheckMate 577 dla pierwszorzędnego punktu końcowego DFS (przeżycie wolne od wznowy choroby).

Tabela 2. Wyniki badania CheckMate 577 – disease free survival

Parametr	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego
Zamknięcie bazy danych: lipiec 2020		
Liczba zdarzeń	241 (45,3%)	155 (59,2%)
Mediana DFS (95% CI) [miesiące]	22,41 (16,62; 34,00)	11,04 (8,34; 14,32)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 6 miesięcy (95% CI)	72,3 (68,2; 76,0)	63,4 (57,2; 69,0)
HR niwolumab vs brak leczenia uzupełniającego (95% CI)	0,69 (0,56; 0,85)	
Zamknięcie bazy danych: luty 2021		
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 6 miesięcy (95% CI)	<u>72,6 (68,9; 76,6)</u>	<u>61,5 (55,8; 67,7)</u>
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 12 miesięcy (95% CI)	<u>61,8 (57,7; 66,1)</u>	<u>45,5 (39,8; 52,0)</u>
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 18 miesięcy (95% CI)	<u>53,9 (49,7; 58,5)</u>	<u>40,4 (34,8; 47,0)</u>
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 24 miesiące (95% CI)	<u>48,3% (44,0; 53,1)</u>	<u>36,0 (30,4; 42,5)</u>

3.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania CheckMate 577 [29].

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	60,5 lat	CheckMate 577 [29]
Odsetek kobiet	15%	CheckMate 577 [29]
Średnia masa ciała	71,25 kg	CheckMate 577 [29]
Średnia powierzchnia ciała	1,85 m ²	CheckMate 577 [29], model ekonomiczny [14]

3.3.3. Skuteczność

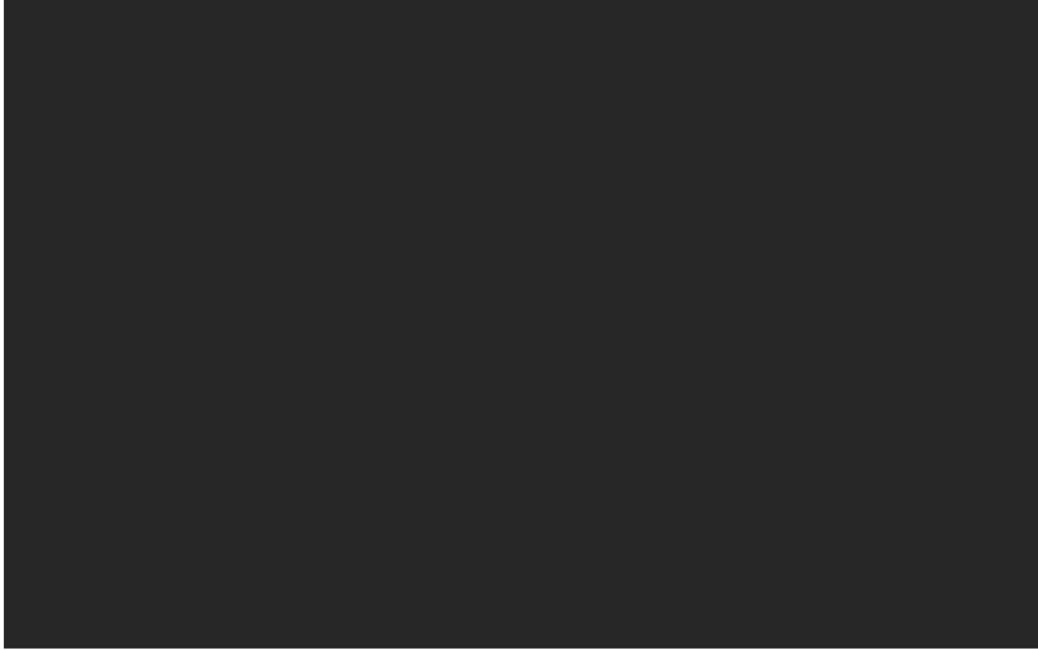
Źródłem danych o skuteczności klinicznej niwolumabu oraz braku leczenia wspomagającego w leczeniu EC i GEJC jest randomizowane badanie kliniczne CheckMate 577 [29], w którym oszacowano przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) w postaci krzywych przeżycia oraz czas leczenia pacjentów (krzywa TTD).

W analizie podstawowej ryzyko przejścia ze stanu Przeżycie bez wznowy choroby (*pre-recurrence*) do stanu Zgon określono wykorzystując ryzyko zgonu z tablic trwania życia dla Polski [24] (uwzględniając wiek i płeć), skorygowane, aby uwzględnić śmiertelność zaobserwowaną w badaniu CheckMate 577 w okresie 3 lat.

W ramach obserwacji DFS (określającej prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *pre-recurrence* do stanu *post-recurrence*) uwzględniano dwa zdarzenia: nawroty i zgony. Aby zapobiec dwukrotnemu naliczaniu śmiertelności (przy przejściu z *pre-recurrence* do zgon oraz do *post-recurrence*) przeprowadzono porównanie krzywych DFS i czasu do nawrotu choroby (TTR, ang. *time-to-recurrence*). Jak widać na rysunku poniżej różnica pomiędzy DFS i TTR jest większa w ramieniu niwolumabu, niż w ramieniu komparatora (braku terapii adjuwantowej). DFS jest pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu CheckMate 577 i jego użycie pozwala również na zewnętrzną walidację wyników modelu przez ekspertów klinicznych i opublikowane źródła literaturowe. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto DFS jako źródło estymacji prawdopodobieństw przejścia ze stanu *pre-recurrence* do *post-recurrence*.

Wykorzystanie TTR mogłoby zapobiec potencjalnemu dwukrotnemu naliczaniu zgonów w związku z użyciem DFS i jest właściwsze z metodologicznego punktu widzenia do oszacowania estymacji prawdopodobieństw przejścia ze stanu *pre-recurrence* do *post-recurrence*. Dlatego w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym wykorzystano TTR zamiast DFS.

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS i TTR w populacji ITT z badania CheckMate 577 (czas odcięcia danych: luty 2021)



3.3.3.1. Krzywe przeżycia wolnego od wznowy choroby

Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych źródłowych z badania CheckMate 577 przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE [36]. W pierwszej kolejności przeprowadzono wizualną ocenę wykresów reszt Shoenfelda, hazardu oraz logarytmów skumulowanego hazardu.

W celu określenia właściwego rozkładu prawdopodobieństwa do ekstrapolacji DFS testowano różne modele parametryczne:

- Standardowe modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma oraz uogólniony gamma.

Parametryczne modele sklejone (ang. *spline*): w sumie 15 modeli parametrycznych. Modele splines są „strukturalnie elastycznymi” rozszerzeniami standardowych rozkładów parametrycznych. Są one podobne do modelowania odcinkowego, ponieważ są elastycznymi funkcjami matematycznymi zdefiniowanymi przez wielomiany odcinkowe połączone w punktach na osi x (czas) określonych jako węzły. Modele te były dopasowane do trzech różnych skal: *hazard*, *odds* i *normal*.

- Ułamkowe modele wielomianowe (ang. *fractional polynomial*): uwzględniono wielomiany ułamkowe drugiego rzędu będące rozszerzeniami modeli Weibulla i Gompertza, z funkcjami hazardu przyjmują-

cymi kształt „łuku” lub „wanny” które naśladują rozkłady parametryczne takie jak log-logistyczny i log normalny.

- Modele odcinkowe (ang. *piecewise*): polegają na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera w okresie pierwszych 3 lub 6 miesięcy, po których następuje ekstrapolacja przy użyciu standardowych modeli parametrycznych.

Wyniki dopasowania wyestymowanych krzywych do danych źródłowych w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC) zaprezentowano w Załączniku 5.4.

Bazując na wszystkich ocenianych modelach wyłoniono zbiór krzywych charakteryzujących się najlepszym dopasowaniem do danych oraz najprostszą formą. Prostotę modelu oceniano porównując prognozy długookresowe. W przypadku, gdy dwa modele dawały podobne długookresowe prognozy wybierano ten o mniejszej liczbie parametrów.

[Redacted content]

W tabelach poniżej przedstawiono porównanie wyników długookresowej ekstrapolacji DFS dla ramienia niwolumabu oraz ramienia komparatora z dostępnymi długookresowymi danymi z badania CheckMate 577 oraz innych opublikowanych źródeł.

Tabela 4. Walidacja wyników modelu dla DFS: brak leczenia uzupełniającego

Źródło danych	DFS (lata)									
	0,5	1	2	3	5	10	15	20	25	30
Model ekonomiczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CheckMate 577 (lipiec 2020)	63%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CheckMate 577 (luty 2021)	<u>62%</u>	<u>45%</u>	<u>36%</u>	<u>28%</u>	-	-	-	-	-	-
Alnaji et al 2016 [4]	83%	64%	53%	39%	35%	-	-	-	-	-
Rejestr IKNL [23]	79%	61%	45%	36%	NA	-	-	-	-	-
Kukar et al 2015 [35]	84%	65%	48%	37%	29%	-	-	-	-	-

Tabela 5. Walidacja wyników modelu dla DFS: niwolumab

Źródło danych	DFS (lata)									
	0,5	1	2	3	5	10	15	20	25	30
Model ekonomiczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CheckMate 577 (lipiec 2020)	72%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CheckMate 577 (luty 2021)	<u>73%</u>	<u>62%</u>	<u>48%</u>	<u>44%</u>	-	-	-	-	-	-
Alnaji et al 2016 [4]	83%	64%	53%	39%	35%	-	-	-	-	-
Rejestr IKNL [23]	79%	61%	45%	36%	NA	-	-	-	-	-
Kukar et al 2015 [35]	84%	65%	48%	37%	29%	-	-	-	-	-

3.3.3.2. Czas do dyskontynuacji leczenia

W analizie podstawowej koszty niwolumabu są szacowane w oparciu o krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD, ang. *time to discontinuation*), ponieważ pozwala to na dokładniejsze odzwierciedlenie kosztów terapii, niż w przypadku krzywej DFS (krzywa TTD z badania znajduje się „poniżej” krzywej DFS, i obie krzywe nie przecinają

się, zatem modelowanie kosztów leczenia w oparciu o przeżycie wolne od wznowy choroby mogłoby przeszacować koszt terapii). W tym celu w modelu liczba pacjentów pozostających w stanie bez nawrotu choroby jest korygowana odsetkiem chorych pozostających na leczeniu aktywnym (w celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych w kolejnych cyklach obliczono stosunek TTD do DFS i następnie skorygowano nim wartości parametrycznej krzywej DFS w czasie). Placebo jest odpowiednikiem braku leczenia uzupełniającego i w związku z tym pacjenci w ramieniu komparatora nie ponoszą kosztów związanych z leczeniem (relacja pomiędzy DFS i TTD nie ma wpływu na wyniki w ramieniu komparatora).

Wykres 4. DFS i TTD z badania CheckMate 577 (dane z lipca 2020)



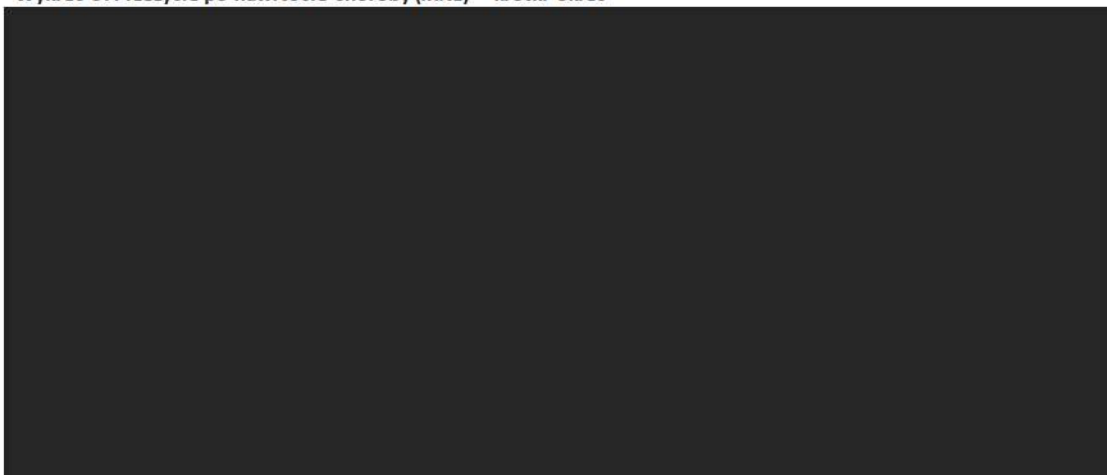
Zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 (a także zapisami wnioskowanego programu lekowego [52]) niwolumab jest stosowany przez maksymalnie 1 rok.

3.3.3.3. Przeżycie po nawrocie choroby

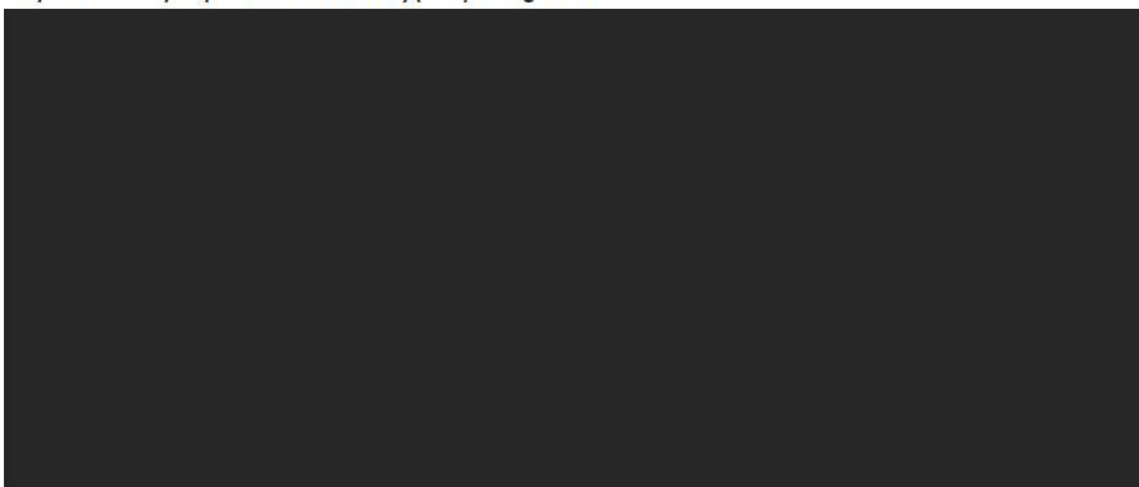
Przeżycie po nawrocie choroby zostało oszacowane na podstawie danych z holenderskiego rejestru IKNL [23], które dopasowano pod względem charakterystyki pacjentów do populacji z badania CheckMate 577: stadium zaawansowania choroby II lub III, wymagane otrzymanie terapii neoadjuwantowej z następującą operacją, status resekcji R0 i obecność resztkowej choroby patologicznej.



Wykres 5. Przeżycie po nawrocie choroby (IKNL) – krótki okres



Wykres 6. Przeżycie po nawrocie choroby (IKNL) – długi okres



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło danych dla przeżycia po nawrocie choroby: dwa badania randomizowane CheckMate 649 [12] oraz KEYNOTE 590 [58]. Zostały one wybrane ponieważ odzwierciedlają leczenie pierwszej linii przerzutowego raka przełyku. Dane z ramion chemioterapii z obu badań zostały zebrane i uśrednione, aby oszacować prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *post-recurrence* do stanu zgon. Porównanie charakterystyki badań CheckMate 649 [12] oraz KEYNOTE 590 [58] z rejestrem IKNL oraz badaniem CheckMate 577 przedstawiono poniżej:

Tabela 6. Zestawienie źródeł danych dla przeżycia po nawrocie choroby

Charakterystyka	1 linia leczenia		IKNL	CheckMate 577
	CheckMate 649	KEYNOTE 590		
Liczebność próby	236	274	359	532, 262
Typ badania	RCT	RCT	Rejestr	RCT
Typ nowotworu, lokalizacja	EAC, GEJC	ESCC	ESCC, EAC, GEJC	EC, GEJC
Przerzuty odległe (% wszystkich nawrotów)	-	-	80,6% (ESCC), 90,8% (EAC), 93,7% (GEJC)	70,3%, 70,1%
Leczenie przedoperacyjne	Brak danych	Brak danych	Chemioradioterapia na bazie platyny	CRT

Charakterystyka	1 linia leczenia		IKNL	CheckMate 577
	CheckMate 649	KEYNOTE 590		
Lokalizacja	Międzynarodowe	Międzynarodowe	Holandia	Międzynarodowe
Stadium choroby nowotworowej	Zaawansowany, nieoperacyjny lub przerzutowy	Zaawansowany, nieoperacyjny lub przerzutowy	Nawracające/nieoperacyjne zaawansowane, brak pCR, stopień II/III TNM	Resekcja (R0) z chorobą resztkową i ECOG 0-1
Czas pomiędzy wcześniejszą i terapią neoadiuwantową	6 miesięcy	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Okres obserwacji OS	Od rozpoczęcia badania	Od rozpoczęcia badania	Od czasu nawrotu	Brak danych

Wykres 7. Przeżycie po nawrocie choroby (próby kliniczne w 1 linii przerzutowego raka przełyku) – krótki okres



Wykres 8. Przeżycie po nawrocie choroby (próby kliniczne w 1 linii przerzutowego raka przełyku) – długi okres



3.3.3.4. Przeżycie przed nawrotem choroby

W badaniu CheckMate 577 do lipca 2020 zaobserwowano 30 zgonów pacjentów przednawrotowych w obu ramionach. Była to niewystarczająca liczba, aby przeprowadzić ekstrapolację. W związku z tym śmiertelność w badaniu CheckMate 577 została porównana z tablicami trwania życia dla populacji generalnej (dla Kanady). Dane dla populacji generalnej zostały dopasowane tak by odpowiadały populacji z badania (patrz Tabela 3) ze względu na wiek (średni wiek początkowy wynoszący 61 lat) oraz płeć (odsetek mężczyzn wynoszący 84,5%).

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich przyjęto dane dla populacji ogólnej w oparciu o Tablice trwania życia GUS [24].

3.3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)

Leczenie choroby nowotworowej wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych pozostanie na niskim poziomie (stopnie I, II) nie zawsze jest wymagane wdrożenie aktywnego leczenia, mającego na celu wyeliminowanie negatywnych skutków takich zdarzeń. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień \geq III) działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia III lub IV, raportowane w badaniu CheckMate 577 [29], spośród tych ze zdarzeń, które (ogółem) u \geq 5% pacjentów, w którejkolwiek z grup stosujących leczenie interwencją lub komparatorem.

Poniżej przedstawiono odsetki pacjentów na ramieniu interwencji i komparatora, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Tabela 7. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia \geq 3

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Niwolumab	Chemioterapia
Zmęczenie	1,10%	0,40%
Biegunka	0,40%	0,80%
Świąd	0,40%	0,00%
Wysypka	0,80%	0,40%
Ból stawów	0,20%	0,00%
Podwyższony poziom AST	0,40%	0,00%

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych. Oznacza to, że koszt jednego epizodu każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli każdego zdarzenia niepożądanego (zaprezentowany w poprzedniej tabeli) i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Założono przy tym, że koszt danego zdarzenia niepożądanego, uwzględnia już średni czas trwania zdarzenia. Kalkulacja kosztów zdarzeń niepożądanych w pierwszym cyklu modelu jest założeniem o charakterze konserwatywnym ponieważ pierwszy cykl modelu obejmuje maksymalną liczbę pacjentów leczonych (zgodnie z przebiegiem krzywych DFS oraz TTD w kolejnych cyklach odsetek pacjentów leczonych porównywanymi opcjami terapeutycznymi maleje); jednak dzięki temu w model będzie dokładnie odzwierciedlać odsetek pacjentów, którzy doświadczyli każdego zdarzenia obserwowanego w badaniu klinicznym.

3.4. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu;
- koszt interwencji stosowanych po progresji choroby;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy wnioskowanego programu lekowego, charakterystyki produktów leczniczych).

3.4.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [48] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- *B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),*
- *B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64),*
- *B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,*
- *B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16),*
- *B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),*
- *B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C81).*

Tabela 8. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083

Instrument dzielenia ryzyka

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy dla produktu leczniczego Opdivo® wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]

Tabela 9. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS

Substancja	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto z RSS [PLN]	Koszt 1 mg substancji z RSS [PLN]
niwolumab	Opdivo®, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml			
	Opdivo®, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml			

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [11] oraz projektowanym programem lekowym [52] zalecana dawka i czas infuzji niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. W analizie przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 [30] (tj. 240 mg co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Dawkowanie niwolumabu

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	16 tygodni		
	480 mg	1 / 4 tygodnie	Od 17 tygodnia do końca 1 roku		

3.4.2. Koszty na ramieniu komparatora

U pacjentów nie otrzymujących leczenia wspomagającego nie występują dodatkowe koszty związane z leczeniem (różniące w stosunku do grupy chorych otrzymujących niwolumab), dlatego w analizie nie uwzględniono innych (niż produkt Opdivo®) kosztów leczenia przed nawrotem choroby.

3.4.3. Koszty jednostkowe podania niwolumabu

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leku w programie lekowym przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [67]. W analizie przyjęto, że monoterapia niwolumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 11. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[67]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

3.4.4. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small fragments of text are visible at the beginning of some rows, such as "Koszt" and "Koszt".

Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [67], w którym podano wycenę dla niwolumabu stosowanego w programie lekowym B.58 w obecnie refundowanym wskazaniu: w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia), u chorych na zaawansowanego raka przełyku [48].

Tabela 12. Wielkość ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Roczny koszt całkowity [PLN] ¹
5.08.08.0000186	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka przełyku niwolumabem	4 140,00	4 140,00

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Badania przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia w obecnym programie B.58 nie różnią się istotnie od wskazanych w projekcie rozszerzenia tego programu (obejmującym leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Roczny koszt całkowity [PLN] ¹
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W celu oszacowania ewentualnego wpływu powyższych różnic na wycenę ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym przeprowadzono również samodzielne oszacowanie kosztów monitorowania (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.6 analizy wpływu na budżet [57]). Ponieważ otrzymane wyniki wskazują na niższy koszt całkowity [REDAKTOWANE], niż w przypadku wyceny obowiązującej w obecnym programie, finalnie w kalkulacjach przyjęto wyższą wartość 4 140,00 PLN.

3.4.5. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby

U pacjentów nie otrzymujących leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej i resekcji nie występują koszty substancji czynnych, podania leków oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wytyczne PTOK [51] wskazują, że nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru, zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. Zgodnie z powyższym założono, iż wizyty kontrolne będą mieć miejsce co 12 tygodni i obejmować, Świadczenie specjalistyczne 2-go typu W12 (75 PLN) oraz tomografię komputerową (436 PLN).

3.4.6. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, spośród zdarzeń (wszystkich stopni), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów na jednym z ramion badania CheckMate 577. Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów założono, że leczenie takich zdarzeń związane jest z hospitalizacją. W tabeli poniżej zestawiono koszty pobytu w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, rozliczane w ramach grup JGP F07E Choroby przełyku > 65 r.ż. oraz F07F Choroby przełyku < 66 r.ż. Przyjęto, że wszystkie zdarzenia uwzględnione w analizie zostaną rozliczone w ramach jednej z wyżej wymienionych grup, a do kalkulacji wprowadzono średni koszt obu grup.

Tabela 14. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia ¹	Grupa JGP ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Odsetek pacjentów ³	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów [PLN]
5.51.01.0006109	F07E Choroby przełyku > 65 r.ż.	3 493	3 493,00	50%	3 075,00
5.51.01.0006110	F07F Choroby przełyku < 66 r.ż.	2 657	2 657,00	50%	

¹ na podstawie *Katalogu grup* [64];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

³ na podstawie badania CheckMate 577 [29]

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu. Oznacza to, że koszt jednostkowy każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia (patrz rozdział 3.3.4) i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Podejście to może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów.

W celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto koszt związany z leczeniem takich zdarzeń równy wycenieniu grupy JGP F07E oraz wycenieniu grupy JGP F07F.

3.4.7. Koszty po progresji choroby

W analizie uwzględniono koszty występujące po progresji choroby, w tym koszt substancji czynnych oraz koszt podania leków.

W modelu odsetki pacjentów otrzymujących chemioterapię po wystąpieniu wznowy choroby przyjęto w oparciu o wyniki próby klinicznej CheckMate 577 (CSR, data odcięcia danych: lipiec 2020). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusz, w którym uwzględniono również koszty resekcji i radioterapii, z odsetkami pacjentów wyznaczonymi na podstawie tego samego źródła:

Tabela 15. Leczenie po wznowie choroby

Rodzaj leczenia	Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby	
	Niwolumab	Chemioterapia
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Udziały poszczególnych schematów chemioterapii podawanych po wznowie choroby przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego [32]. Dla grupy z rakiem przełyku wykorzystano wartości przyjęte w analizie wpływu na budżet [57], przy czym przeprowadzono dodatkową korektę tych wartości, mając na uwadze, iż w analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie koszty chemioterapii (wykluczono schemat „radiochemioterapia paliatywna”, a udziały pozostałych schematów zostały zwiększone proporcjonalnie w stosunku do ich wcześniejszych udziałów).

Tabela 16. Chemioterapia po nawrocie choroby: udziały w rynku poszczególnych schematów

Schemat chemioterapii	Rak przełyku (ICD-10 C.15)	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego oraz rak przełyku ICD-10 C.16	łącznie*
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty jednostkowe cisplatyny, fluorouracylu, irynotekanu, kwasu folinowego, epirubicyny, paklitakselu i karboplatyny oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [44].

Zestawienie kosztów jednostkowych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii po nawrocie choroby zaprezentowano w tabeli:

Tabela 17. Koszty jednostkowe chemioterapii

Substancja czynna	Kosz jednostkowy / mg [PLN]
Cisplatyna	0,477
Fluorouracyl	0,014
Irynotekan	0,241
Kwas folinowy (leukoworyna)	0,162
Epirubicyna	1,774
Paklitaksel	0,320
Karboplatyna	0,206
Oksaliplatyna	0,356

Paklitaksel i karboplatyna nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka przełyku [48]. Wymienione substancje czynne znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C, ale nie są objęte refundacją w rozpoznaniu zaawansowanego raka przełyku [48]. Paklitaksel i karboplatyna są refundowane we wskazaniach ICD-10 C15.1, C15.2, C15.4 oraz C15.5, jednak z ograniczeniem do leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (załączniki C.47 oraz C.6).

W związku z powyższym w analizie skorygowano koszt jednostkowy paklitakselu i karboplatyny, tak aby uwzględnił tylko część populacji zdiagnozowaną zgodnie z kodem ICD-10 C.16 (korektę przeprowadzono w modelu ekonomicznym). Dla schematu karboplatyna+paklitaksel oraz paklitakselu w monoterapii założono, że podanie leków dla pacjentów zdiagnozowanych zgodnie z kodem ICD-10 C.15 ma miejsce w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.).

Dawkowanie chemioterapii, oszacowane w oparciu o badania i wytyczne kliniczne przedstawiono w kolejnej tabeli. Dla kategorii terapii trójlekowe (tzw. „triplety”) przyjęto jeden z trzech z wymienionych w badaniu ankietowym schematów (ECF). Dla kategorii „monoterapia” uwzględniono leczenie irynotekanem, fluorouracylem oraz paklitakselem, do kalkulacji przyjmując po 1/3 kosztów każdego ze schematów.

Tabela 18. Dawkowanie chemioterapii: leczenie po nawrocie choroby

Schemat leczenia	Substancja czynna	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań / cykl	Wielkość dawki / podanie [mg/m ²]	Źródło
Cisplatyna + fluorouracyl	cisplatyna	4	1	80,00	CheckMate 648 [20]
	fluorouracyl	4	5	800,00	
FOLFOX (oksaliplatyna + fluorouracyl + kwas folinowy)	oksaliplatyna	2	1	85,00	NCCN [46]
	fluorouracyl	2	1	2800,00	
	kwas folinowy	2	1	400	
Karboplatyna + paklitaksel	karboplatyna	3	1	400,00	NCCN [46], Raport AOTMiT [2]
	paklitaksel	3	1	200,00	
Irynotekan + fluorouracyl	irynotekan	2	1	180,00	NCCN [46]
	fluorouracyl	2	1	1600,00	
	fluorouracyl	2	1	1200,00	
monoterapia	fluorouracyl	4	5	800,00	NCCN [46]
	irynotekan	2	1	180,00	NCCN [46]
	paklitaksel	3	1	250,00	NCCN [46]
ECF (epirubicyna+ cisplatyna+fluorouracyl)	fluorouracyl	3	21	200,00	MAGIC [16]
	cisplatyna	3	1	60,00	
	epirubicyna	3	1	50,00	

W modelu ekonomicznym przeprowadzono kalkulację kosztu przypadającego na jeden cykl terapii oraz całkowitego kosztu leczenia, z uwzględnieniem średniego czasu trwania terapii. Do obliczeń przyjęto średnią powierzchnię ciała 1,85 m² zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów w modelu.

Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych* [65], a także w *Katalogu grup* [64]. W analizie przyjęto następujące rozliczenie uwzględnionych schematów leczenia:

- Cisplatyna + fluorouracyl: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 4 dni rozliczeniowe w związku z podaniem fluorouracylu.
- Karboplatyna + paklitaksel: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 1 dzień rozliczeniowy w związku z podaniem obu substancji bądź w przypadku pacjentów zdiagnozowanych kodem ICD-10 C.15 hospitalizacja w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.); przyjęto wartość średnią z obu grup JGP.
- Irynotekan + fluorouracyl: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 1 dzień rozliczeniowy w związku z podaniem fluorouracylu.
- Fluorouracyl(monoterapia): hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 4 dni rozliczeniowe

- Irynotekan (monoterapia): hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków
- Paklitaksel (monoterapia): hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 1 dzień rozliczeniowy bądź w przypadku pacjentów zdiagnozowanych kodem ICD-10 C.15 hospitalizacja w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.); przyjęto wartość średnią z obu grup JGP.
- ECF: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków raz na tydzień (przyjęto, jak w badaniu MAGIC [16] użycie przenośnej pompy infuzyjnej do ciągłego 21-dniowego wlewu dożylnego irynotekanu z kontrolą pacjenta raz na tydzień).

Tabela 19. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00	[65]
hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557,00 (3 pierwsze dni) 501,32 (4 dzień)	557,00 501,32	[65]
hospitalizacja < 3 dni: grupa JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.)	1 747,00	1 747,00	[64]
hospitalizacja < 3 dni: grupa F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.)	1 329,00	1 329,00	[64]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W scenariuszu rozpatrywanym w ramach analizy wrażliwości, w którym uwzględniono koszty resekcji i radioterapii uwzględniono koszty następujących procedur lub substancji czynnych:

- Resekcja: grupa JGP F01 Kompleksowe zabiegi przełyku,
- Radioterapia:
 - Świadczenie: Teleradioterapia,
 - Podanie cisplatyny i fluorouracylu w pierwszym dniu cyklu radioterapii [13],
 - Świadczenie: Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż. (przy podaniu cisplatyny i fluorouracylu).

W kolejnych tabelach przedstawiono koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie wrażliwości oraz dawkowanie cisplatyny i fluorouracylu.

Tabela 20. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
Grupa JGP F01 (Kompleksowe zabiegi przełyku)	22 083,00	22 083,00	Katalog grup [64]
Teleradioterapia	17 468,00	390,00	Katalog radioterapii [64]
Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż.	469,00	469,00	Katalog produktów odrębnych [64]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 21. Dawkowanie chemioterapii w chemioradioterapii paliatywnej

Schemat leczenia	Substancja czynna	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań / cykl	Wielkość dawki / podanie [mg/m ²]	Źródło
Radiochemioterapia paliatywna	cisplatyna	3 oraz 4	1	75,00	RTOG 85-01 [13]
	fluorouracyl	3 oraz 4	4	1 000,00	

3.4.8. Koszty leczenia paliatywnego

W analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty opieki paliatywnej. Koszty tej kategorii leczenia przyjęto w oparciu o opublikowaną analizę ekonomiczną dla pembrolizumabu w leczeniu raka przełyku i gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [31] i wynosi on 5 551,44 PLN. Opracowanie źródłowe jest aktualne (data ukończenia grudzień 2021), dlatego korekta raportowanego kosztu współczynnikiem inflacji nie była konieczna.

3.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1].

W modelu ekonomicznym wykorzystano użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania CheckMate 577 [29], które zostały wyznaczone z użyciem polskich wartości EQ-5D [25]. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności posiadają odzwierciedlają różnice spowodowane przez przebywanie w stanach zdrowotnych. Dodatkowo w analizie uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (*disutilities*).

W ramach badania CheckMate 577 zbierano wyniki dotyczące jakości życia pacjentów przy użyciu instrumentu EQ-5D-3L. Analizy przeprowadzono w oparciu o wcześniej określony plan analizy statystycznej dla *patient reported outcomes*, przy użyciu danych dla wszystkich randomizowanych chorych, w celu identyfikacji średnich wartości EQ-5D dla użyteczności przypisanych stanom zdrowotnym przed nawrotem i po nawrocie choroby w modelu ekonomicznym. Uwzględniono wszystkie zebrane dane (*baseline i follow-up*). Analizy wykonano w oparciu o stan bazy danych w lipcu 2020 roku.

W celu oszacowania średnich wartości EQ-5D-3L dla każdego stanu zdrowotnego zastosowano podejście oparte na modelu mieszanym, aby uwzględnić powtarzane pomiary EQ-5D-3L dla każdego pacjenta. Zmienne definiujące stany zdrowia i ich interakcje (jeśli występują) zostały uwzględnione w modelu jako efekty stałe, dodatkowo w celu uwzględnienia powtarzanych pomiarów, u każdego badanego zastosowano losowy wyraz wolny. Do zbadania istotności leczenia wykorzystano kryterium informacyjne Akaike (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC).

W badaniu CheckMate 577 wzięło udział 784 pacjentów z co najmniej jedną dostępną wartością zaobserwowanego wskaźnika użyteczności. Łącznie dostępnych było 8 928 obserwacji, z czego 7 989 przed nawrotem u 784 osób i 939 po nawrocie u 286 osób. Obserwacje przeprowadzone przed czasem, w którym wystąpił nawrót choroby zdefiniowany przez badacza zakwalifikowano jako mające miejsce przed wznową, natomiast wszystkie pozostałe jako będące po wznowie.

Wynik wskaźnika EQ-5D Utility Index Score uzyskano przy użyciu zestawu wartości dla Polski (na podstawie publikacji Golicki 2010 [25]). Użyteczności przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 22. Użyteczności – stany zdrowotne modelu

Stan zdrowotny	Użyteczność	95% CI	SE

Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto na podstawie wartości z opublikowanych źródeł, które przedstawia kolejna tabela. Łączne disutility (suma iloczynów spadku użyteczności oraz odsetków pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie) dla każdej interwencji jest uwzględniane jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 23. Disutilities – zdarzenia niepożądane

Stan zdrowotny	Spadek użyteczności	Źródło
Zmęczenie	-0,07346	Nafees 2008 [42]
Biegunka	-0,04680	Nafees 2008 [42]
Świąd	-0,03248	Założono jak dla wysypki
Wysypka	-0,03248	Nafees 2008 [42]
Ból stawów	-0,06900	NICE TA378 [22]
Podwyższony poziom AST	0,00000	Założenie

W analizie wrażliwości rozpatrywano następujące scenariusze:

- Minimalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o dolne granice przedziałów ufności,
- Maksymalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o górne granice przedziałów ufności,
- Użyteczności z literatury.

W związku z pracami nad globalnym modelem ekonomicznym zidentyfikowano przegląd systematyczny użyteczności udostępniony przez Wnioskodawcę [7]. Dokument jest aktualny (data ostatniego wyszukiwania: 16 luty 2022), obejmuje również wyszukiwanie analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz publikacji raportujących zużycie zasobów. Wyniki uzyskane w części dedykowanej użytecznościom zostały opisane w Załączniku 5.2 Zidentyfikowane publikacje nie zawierają jednak użyteczności, które odpowiadałyby stanom występującym w modelu, dlatego do analizy wrażliwości przyjęto wyniki publikacji odnalezionych w ramach wyszukiwania dla drugiego rozpatrywanego wskazania (leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku), opisanych w Załączniku 5.3. Testowano użyteczności z publikacji Doherty 2018 [19] oraz Liu 2018 [37]:

Tabela 24. Użyteczności z literatury przyjęte w analizie wrażliwości

Stan modelu	Użyteczności z publikacji Doherty 2018 [19]	Użyteczności z publikacji Liu 2018 [37]
<i>Pre-recurrence</i>	II/III stopień zaawansowania, obserwacja: 0,81	Średnia z rak przełyku w II oraz III stopniu zaawansowania: 0,805
<i>Post-recurrence</i>	IV stopień lub nawrotowy rak przełyku, chemioterapia paliatywna: 0,74	Rak przełyku w IV stopniu zaawansowania: 0,66

3.6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [60] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 58 642 PLN [49].

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 58\,642$ PLN, tj. 175 926 PLN/QALY.

W analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych.

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 577 wykazano istnienie istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu wolnym od wznowy choroby (DFS) pomiędzy grupami pacjentów leczonych niwolumabem oraz nie otrzymujących terapii adjuwantowej (współczynnik hazardu względnego wynosi 0,69, 96.4% CI, 0.56 to 0.86; $p < 0.001$) [29]. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w artykule 13 ustawy o refundacji.

3.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

3.7.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Parametry ogólne	Komentarz
Horyzont czasowy	30 lat	20 lat 10 lat	20 lat 10 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1]
Użyteczności				
Użyteczności: wartości minimalne				Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne				Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: publikacja Dohertry 2018 [19]			0,810 (pre-recurrence) 0,740 (post-recurrence)	Testowano alternatywny zbiór parametrów (opis zawiera Tabela 24).
Użyteczności: publikacja Liu 2018 [18]			0,805 (pre-recurrence) 0,660 (post-recurrence)	
Dane kliniczne				
Ryzyko nawrotu równe 0				

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Śmiertelność przed nawrotem	Śmiertelność kohorty z badania CheckMate 577 (pierwsze 3 lata) + śmiertelność w populacji ogólnej (kolejne lata)	Wyłączenie śmiertelności w populacji ogólnej Śmiertelność kohorty z badania CheckMate 577 (cały horyzont czasowy)	W związku z brakiem pełnych danych o przeżyciu całkowitym z badania CheckMate 577 w analizie podstawowej przyjęto, że ryzyko zgonu w grupie pacjentów bez nawrotu choroby zostanie wyznaczone w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej, przy czym dla pierwszych trzech lat jest ono skorygowane, tak aby uwzględnić zwiększoną śmiertelność kohorty z badania CheckMate 577. W analizie wrażliwości testowano warianty: 1) bez powyższej korekty; 2) z korektą bez ograniczenia czasowego.
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu <i>pre-recurrence</i> do stanu <i>post-recurrence</i>	W oparciu o krzywą DFS	W oparciu o krzywą TTR	W analizie podstawowej przyjęto DFS – pierwszorzędowy punkt końcowy z badania CheckMate 577. W analizie wrażliwości ryzyko nawrotu oszacowano w oparciu o krzywe TTR (<i>time to recurrence</i>), które uwzględniają wyłączenie nawrotu (bez zgonów), co pozwala uniknąć potencjalnego podwójnego liczenia zgonów w modelu (jak ma to miejsce w przypadku korzystania z krzywych DFS).
Śmiertelność po nawrocie	Dane IKNL [23]	Zbiornicze dane z badań CheckMate 649 [12] oraz KEYNOTE 590 [58]	W analizie podstawowej wykorzystane dane <i>real world data</i> z rejestru holenderskiego, w analizie wrażliwości wyniki randomizowanych prób klinicznych.
Rozkład opisujący DFS			Testowano rozkład typu spline o najlepszym dopasowaniu dla ramienia braku leczenia, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne AIC. Testowano standardowe rozkłady parametryczne i rozkłady typu piecewise (dla 3 oraz 6 miesięcy) o najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne AIC.
Koszty i zużycie zasobów			
Koszty niwolumabu	Krzywa TTD	Krzywa DFS	W analizie wrażliwości kosztu niwolumabu oszacowano w oparciu o przebieg krzywej DFS.

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	4 140,00 PLN	█	W analizie wrażliwości przyjęto koszt diagnostyki obliczony w oparciu o samodzielnie oszacowanie kosztów monitorowania (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.6 analizy wpływu na budżet [57]).
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 075,00 PLN	2 657,00 PLN 3 493,00 PLN	W analizie podstawowej koszt wyznaczono na podstawie średniego kosztu z grup JGP F07E oraz F07F. W analizie wrażliwości uwzględniono wyłącznie koszt grupy JGP F07E bądź grupy JGP F07F.
Koszty resekcji i radioterapii po nawrocie choroby	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 3.4.7

3.7.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparator). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Parametry rozkładu DFS	Dane kliniczne – skuteczność		
Parametry rozkładu zgonu w stanie <i>post-recurrence</i> [mediana <i>log-rate</i>]	Wartości w PSA wyznaczone na podstawie wartości błędów standardowych oraz dekompozycji (rozkładu) Cholesky'ego (w oparciu o macierz wariancji-kowariancji)	█	Normalny

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Użyteczności			
Przeżycie bez wznowy choroby	█	█	
Nawrót choroby	█	█	Beta
Koszty			
Koszty monitorowania w stanie bez wznowy choroby	170,33	17,03	
Koszty monitorowania w stanie z nawrotem choroby	220,33	22,03	
Łączny koszt terapii po nawrocie choroby: nivolumab	█	█	
Łączny koszt terapii po nawrocie choroby: brak leczenia uzupełniającego	█	█	Gamma
Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: nivolumab	101,48	10,15	
Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: brak leczenia uzupełniającego	49,20	4,92	
Koszt opieki paliatywnej	5 551,44	555,14	

3.8. Wyniki analizy ekonomicznej

3.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono wyniki zdrowotne uzyskane dla interwencji i komparatora w analizie ekonomicznej.

Tabela 27. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Parametr	Konsekwencje zdrowotne (wartości zdyskontowane)	
	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego
Całkowite QALY	■	■
QALY: stan bez wznowy choroby	■	■
QALY: stan po wznowie choroby	■	■
Całkowite LY	■	■
LY: stan bez wznowy choroby	■	■
LY: stan po wznowie choroby	■	■



Odsetki pacjentów żyjących oraz odsetki pacjentów pozostających bez wznowy choroby w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia dla ramienia interwencji i komparatora zestawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 28. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia

Czas od rozpoczęcia leczenia	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od wznowy choroby	
	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Kolejna tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej w podziale na poszczególne kategorie.

Tabela 29. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN] (wartości zdyskontowane)	
	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego

* koszty leków i podania terapii uwzględnione w koszcie ich podania

3.8.2. Analiza podstawowa

Tabela 30 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs brak leczenia wspomagającego, w wariancie z instrumentem dzielenia ryzyka.

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS, analiza podstawowa

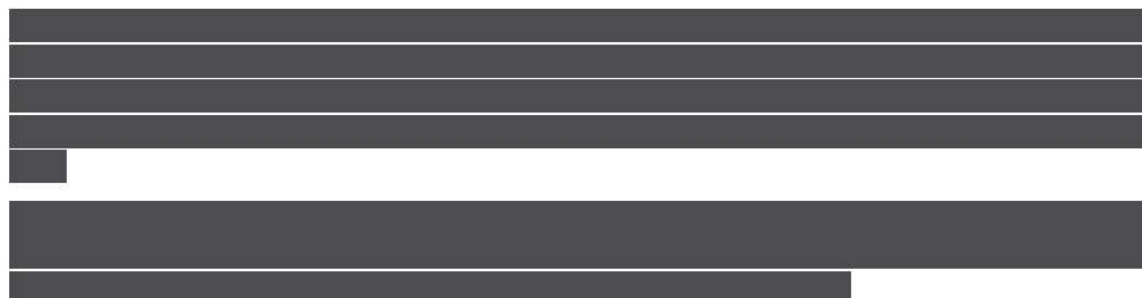
Parametr	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			



Tabela 31 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs brak leczenia wspomagającego, w wariantcie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa

Parametr	Niwolumab	Brak leczenia wspomagającego	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			



3.8.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej na kolejnych stronach raportu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wnioskowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Koszty [PLN]		QALY		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie 0%	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczności: wartości minimalne	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczności: wartości maksymalne	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczności: Doherty 2018	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczności: Liu 2018	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Ryzyko nawrotu █████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Śmiertelność przed nawrotem: wyłącznie populacja ogólna	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Śmiertelność przed nawrotem: kohorta z badania CheckMate 577	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu pre-recurrence do stanu post-recurrence: TTR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Śmiertelność po nawrocie: badania RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Koszty [PLN]		QALY		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa									
Rozkład opisujący DFS:									
Rozkład opisujący DFS:									
Rozkład opisujący DFS:									
Rozkład opisujący DFS:									
Koszty niwolumabu: krzywa DFS									
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum									
Koszty resekcji i radioterapii po nawrocie choroby uwzględnione w analizie									

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego i instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Koszty [PLN]		QALY		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 20 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Dohertry 2018	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Liu 2018	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko nawrotu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Śmiertelność przed nawrotem: wyłączenie populacji ogólnej	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Śmiertelność przed nawrotem: kohorta z badania CheckMate 577	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu pre-recurrence do stanu post-recurrence: TTR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Śmiertelność po nawrocie: badania RCT	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Koszty [PLN]		QALY		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego	Niwolumab	Brak leczenia uzupełniającego				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty niwolumabu: krzywa DFS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty resekcji i radioterapii po nawrocie choroby uwzględnione w analizie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami otrzymanymi w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu, biorąc pod uwagę procentowe zmiany wartości współczynników ICUR w poszczególnych wariantach w stosunku do analizy podstawowej.

3.8.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji przedstawiono w postaci:

- Tabeli zbiorczej z wynikami analizy, wraz z ich rozrzutem.
- Wykresu *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują całkowite koszty (oś rzędnych) oraz całkowite efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji osobno dla interwencji i komparatora.
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka zaprezentowano poniżej:

Tabela 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS

Parametr	Niwolumab		Brak leczenia uzupełniającego		Różnica niwolumab vs brak leczenia
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Koszty całkowite [PLN]					
Całkowite LY					
Całkowite QALY					
ICER [PLN/LY]					
ICUR [PLN/QALY]					

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami analizy deterministycznej.

Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS



Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS



Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant z RSS



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka za prezentowano poniżej:

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Parametr	Niwolumab		Brak leczenia uzupełniającego		Różnica niwolumab vs brak leczenia
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Koszty całkowite [PLN]					
Całkowite LY					
Całkowite QALY					
ICER [PLN/LY]					
ICUR [PLN/QALY]					

Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS



3.9. Ograniczenia analizy

Mediana czasu obserwacji z badania CheckMate 577 wynosi 32,2 miesiąca, zatem jest krótsza niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego. Dlatego konieczna była długoterminowa ekstrapolacja przeżycia wolnego od wznowy choroby. Testowano wiele krzywych parametrycznych, w tym standardowe modele parametryczne, krzywe sklejone oraz modele *fractional polynomials*. Wybór krzywej bazowej opierał się na dokładności dopasowania do obserwowanych danych (kryterium AIC), walidacji klinicznej przez ekspertów (Advisory Board dla modelu globalnego) oraz porównaniu krzywych z opublikowanymi źródłami danych [23,4,35]. Długoterminowa obserwacja niwolumabu w leczeniu uzupełniającym nie jest jeszcze dostępna, zatem wielkość wydłużenia przeżycia wolnego od wznowy choroby spowodowanego stosowaniem niwolumabu po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji pozostaje niepewna. Jednak wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że rozrzut wyników uzyskany przy przyjęciu alternatywnych krzywych DFS jest niewielki. Okres obserwacji dla przeżycia wolnego od wznowy choroby wynoszący 24,4 miesiący (mediana), biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń i odsetek pacjentów bez zdarzenia, jest wystarczająco długi, aby dane źródłowe można było uznać za dojrzałe.

Przeżycie całkowite jest drugorzędowym punktem końcowym z badania CheckMate 577. W czasie tworzenia modelu globalnego najbardziej aktualne dane dotyczące OS (zamknięcie bazy danych: luty 2021) nie były jeszcze wystarczająco dojrzałe. W związku z powyższym Komitet Monitorowania Danych zalecił, aby nie udostępniać informacji dotyczących OS Wnioskodawcy i dane te pozostały zaślepione (brak możliwości oszacowania różnic pomiędzy interwencją a komparatorem).

Ze względu na brak danych OS z badania CheckMate 577 model zakłada takie samo przeżycie po nawrocie niezależnie od leczenia. Jest to prawdopodobnie założenie o charakterze konserwatywnym, ponieważ można się spodziewać, że dłuższe utrzymywanie się pacjentów leczonych produktem Opdivo® w stanie wolnym od nawrotu jest związane z dłuższym czasem całkowitego przeżycia dla niwolumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego. Dlatego chociaż dane dotyczące OS są obecnie niedojrzałe, przewidywana korelacja DFS z OS sugeruje, że wszelkie zaobserwowane korzyści związane z przeżyciem wolnym od wznowy choroby przełożą się na korzyści dotyczące przeżycia całkowitego, na co wskazują także liczne publikacje [47,53,59,3].

W celu oszacowania przeżycia pacjentów po nawrocie choroby w analizie podstawowej wykorzystano dane real world data z rejestru holenderskiego [23], natomiast w analizie wrażliwości wyniki randomizowanych prób klinicznych CheckMate 649 [12] oraz KEYNOTE 590 [58], uzyskując niewielki rozrzut wyników (niezależnie od przyjętego w modelu źródła danych).



Przeżycie wolne od nawrotu choroby (DFS), określające w modelu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu pre-recurrence do stanu post-recurrence, uwzględnia dwa zdarzenia: nawroty oraz zgony. Aby zapobiec dwukrotnemu naliczaniu śmiertelności (przy przejściu z pre-recurrence do zgon oraz do post-recurrence) przeprowadzono porównanie krzywych DFS i czasu do nawrotu choroby (TTR, ang. *time-to-recurrence*). DFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 577, a jego użycie pozwoliło również na zewnętrzną walidację wyników przez ekspertów klinicznych i opublikowane źródła literaturowe. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto DFS jako źródło estymacji prawdopodobieństw przejścia ze stanu pre-recurrence do post-recurrence.

Ponieważ wykorzystanie DFS potencjalnie wprowadza dwukrotne naliczania zgonów, bardziej właściwe z metodologicznego punktu widzenia użycie TTR mogłoby zapobiec temu problemowi. Dlatego w ramach analizy wrażliwości

liwości testowano scenariusz, w którym wykorzystano TTR zamiast DFS. Różnica pomiędzy DFS i TTR jest większa w ramieniu niwolumabu, niż w ramieniu braku terapii adjuwantowej, zatem przyjęcie DFS w analizie podstawowej jest założeniem o charakterze konserwatywnym (zaniżającym efekty zdrowotne dla niwolumabu).

3.10. Dyskusja i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. *oesophageal carcinoma*, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction carcinoma*, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto brak leczenia uzupełniającego. W randomizowanym badaniu klinicznym CheckMate 577 [29], które jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu, w ramieniu kontrolnym pacjenci otrzymywali placebo. Zdaniem ekspertów klinicznych brak leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią neoadjuwantową stanowi obecną praktykę kliniczną w warunkach polskich i jest adekwatnym komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem [32,68].

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model comparing adjuvant Nivolumab or Watch and Wait in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer* [3], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym. W związku z niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z EC i GEJC, a także średnim wiekiem w momencie rozpoczęcia terapii wynoszącym ponad 60 lat, jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.



Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, obejmowała porównanie oszacowanych odsetków pacjentów bez nawrotu choroby z wynikami badań CheckMate 577, Ahnaji 2016 [40], Kugar 2015 [41] oraz holenderskiego rejestru IKNL [44] (wyniki walidacji przedstawiono w rozdziale 3.5.3.1).

Wniosek końcowy:

Obecnie istnieje wyjątkowo duża, niezaspokojona potrzeba medycyna ukierunkowana na nowe opcje leczenia nowotworów żołądka i przełyku, zarówno miejscowo zaawansowanych, jak i przerzutowych, ponieważ są to nowotwory, dla których rokowanie pozostaje złe. Rak przełyku jest jedną z najbardziej agresywnych form nowotworu, dla 90% zdiagnozowanych pacjentów choroba jest śmiertelna. W sytuacji braku standardu dla leczenia uzupełniającego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym EC/GEJC po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji, prawdopodobieństwo nawrotu pozostaje wysokie, szczególnie wśród pacjentów bez osiągniętej całkowitej odpowiedzi patologicznej. **Nivolumab spełnia warunki bycia terapią uzupełniającą o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez negatywnego wpływu na jakość życia, która jest niezbędna do utrzymania większej liczby pacjentów bez progresji choroby.**

Leczenie uzupełniające nivolumabem dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej i resekcji, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (brak leczenia adjuwantowego).

4. ANALIZA EKONOMICZNA NIWOLUMABU W LECZENIU PIERWSZEJ LINII ZAAWANSOWANEGO NIEOPERACYJNEGO, NAWROTOWEGO LUB Z PRZERZUTAMI PŁASKONABŁONKOWEGO RAKA PRZEŁYKU

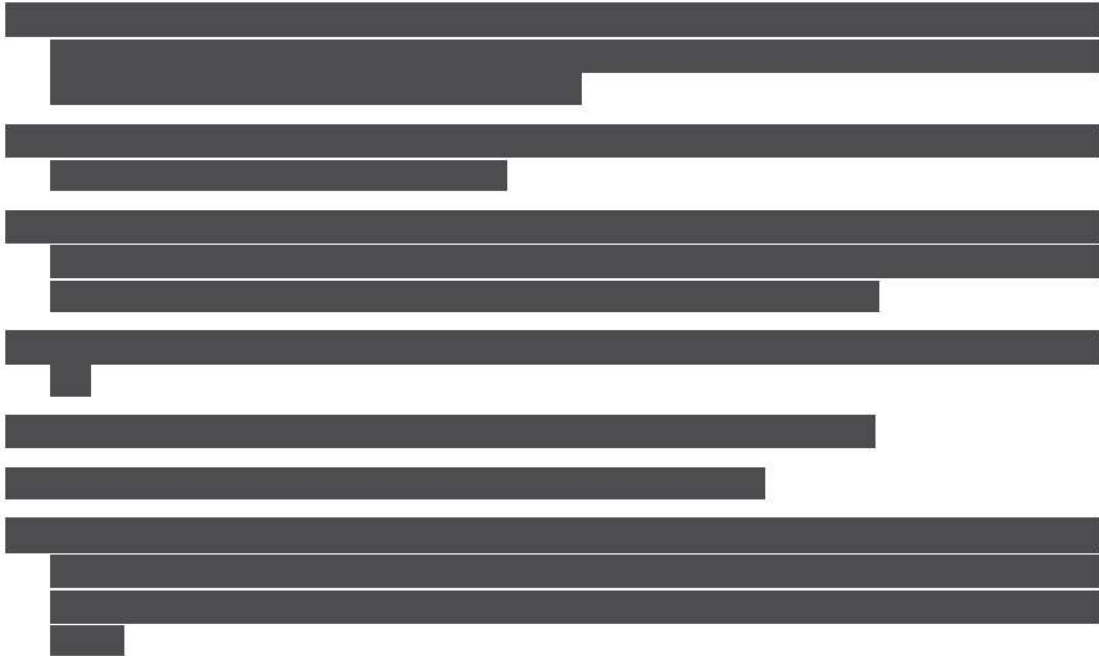
4.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

4.1.1. Populacja

[Redacted text block]

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego [52]:

[Redacted text block]



4.1.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem. Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Opdivo®.

Oceniana technologia medyczna zawiera produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:

- Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 10 mg/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod GTIN 05909991220501;
- Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518;

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [11] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi:

- W skojarzeniu z chemioterapią: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut,
- W skojarzeniu z ipilimumabem 3 mg/kg masy ciała. co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut.

W analizie przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 648 [20] (tj. 240 mg co 2 tygodnie dla schematu z chemioterapią oraz 3 mg/kg masy ciała. co 2 tygodnie dla schematu z ipilimumabem).

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [18] oraz analizie klinicznej [17].

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego u chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie niwolumabem trwa maksymalnie 24 miesiące (zgodnie z protokołem badania CheckMate 648). Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Podczas stosowania niwolumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 12 tygodni [52].

4.1.3. Technologia opcjonalna

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

W randomizowanym badaniu klinicznym CheckMate 648 [20] skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna+fluorouracyl) albo z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami ESCC, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ porównywano z chemioterapią skojarzoną (cisplatyna+fluorouracyl). Próba kliniczna CheckMate 648 jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią bądź ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami ESCC.

Chemioterapia skojarzona, zawierająca fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz platynę (okaliplatinę lub cisplatinę) zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi należy do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku [18]. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pozyskaną w ramach badania ankietowego, potwierdzoną następnie opinią ekspertów podczas spotkania Advisory Board, aktualną praktyką kliniczną w Polsce w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku stanowi schemat chemioterapii zawierający fluorouracyl oraz platynę. Dawkowanie i sposoby podawania tego schematu ulegają modyfikacjom w zależności od stanu chorego z rakiem przełyku i praktyki klinicznej na poszczególnych oddziałach [32, 69].

Mając na uwadze wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania Advisory Board, chemioterapia z zastosowaniem fluorouracylu oraz cisplatinę stanowi właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku.

Szczegółowy opis wyboru komparatora został zaprezentowany w Analizie procesu decyzyjnego [18].

4.1.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii z udziałem niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania z uwzględnieniem dyskontowania, oszacowano przypadające na dożywny horyzont czasowy następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

4.2. Metodyka analizy ekonomicznej

4.2.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewidywane są dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([17]). W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model for nivolumab in patients with advanced esophageal cancer* [15] (przygotowany w celu oceny opłacalności nivolumabu we wnioskowanym wskazaniu), dostosowując go do warunków polskich.

4.2.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. Nivolumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego. W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [54], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

4.2.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. W związku z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z EC i GEJC, jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. [redacted]

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [54] oraz Wytycznymi HTA [1].

4.2.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,54]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [54] oraz z Wytycznymi HTA [1].

4.2.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Ponadto przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona została również analiza progowa.

4.2.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego otrzymującego leczenie pierwszej linii w zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model for nivolumab in patients with advanced esophageal cancer* [15], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel, został przygotowany w celu oceny opłacalności niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce (wprowadzając polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów oraz użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 648 [20], z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [25]).

W modelu porównywano następujące interwencje stosowane w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku:

- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną fluorouracyl+cisplatyna (interwencja),

- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (interwencja),
- Chemioterapia skojarzona fluorouracyl+cisplatyna (komparator).

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności.

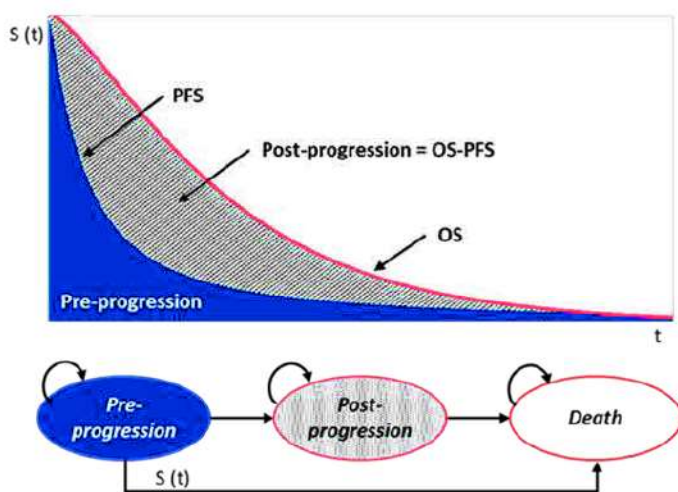
Zastosowano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), w którym przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany zdrowotne w jakich mogą znaleźć się dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym, zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku [REDACTED]. Modele PSM są często wykorzystywane w analizach dotyczących wskazań onkologicznych. Bywają one również określane jako modele AUC (ang. *area under curve* – pole pod krzywą przeżycia). Wyznaczenie proporcji pacjentów przebywających w danym momencie w poszczególnych stanach zdrowotnych opiera się na wyznaczeniu obszaru pod krzywą (AUC) z wykorzystaniem krzywych całkowitego przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Krzywe te są ekstrapolowane na cały okres życia pacjenta i używane do określenia, w każdym cyklu modelu, odsetka pacjentów w rozważanych stanach zdrowotnych.

Model uwzględnia najistotniejsze stany z punktu widzenia rozważanego problemu zdrowotnego.

- „Przeżycie bez progresji” (*pre-progression*) – przeżycie przed ewentualną progresją choroby lub zgonem. Jest to stan wyjściowy modelu, w którym pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem przełyku rozpoczynają leczenie. Chorzy pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji lub zgonu – tzn. w kolejnych cyklach modelu możliwe są przejścia do stanów „Przeżycie po progresji” lub do stanu „Zgon” albo pozostanie w stanie „Przeżycie bez progresji”.
- „Przeżycie po progresji” (*post-progression*) – stan, do którego przyporządkowani są pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby. W kolejnych cyklach modelu możliwe jest pozostanie w stanie „Przeżycie po progresji” lub przejście do stanu „Zgon”.
- „Zgon” – stan absorbujący w modelu (pacjenci pozostają w nim do końca horyzontu czasowego analizy). Przejście do stanu „Zgon” możliwe jest z dowolnego stanu w modelu.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Stany zdrowia uwzględnione w modelu ekonomicznym (pierwsza linia leczenia ESCC)



W każdym cyklu oszacowane prawdopodobieństwa przebywania uśrednionego pacjenta w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu mnożone są przez użyteczności odpowiednie dla wyróżnionych stanów zdrowotnych, a następnie sumowane w horyzoncie czasowym, celem uzyskania oczekiwanych wartości QALY. Ponadto w każdym cyklu uwzględnione są także odpowiadające poszczególnym stanom zdrowotnym koszty:

- w stanie „Przeżycie bez progresji”: koszty substancji czynnych i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania leczenia;
- w stanie „Przeżycie po progresji”: koszty leczenia po progresji choroby w tym koszty substancji czynnych podania leków i monitorowania leczenia;
- w stanie „Zgon”: koszt opieki paliatywnej.

Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie interwencjami uwzględnionymi w modelu w kolejnych cyklach oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia terapii (TTD) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 4.3.3).

U pacjenta, który przeszedł do stanu Progresja choroby następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). Prawdopodobieństwo progresji wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego. Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach drugiej linii oraz (ewentualnie) w liniach następnym, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji ujęta w jednym stanie modelu pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywnym.

Długość cyklu modelu wynosi 1 tydzień, co pozwala precyzyjnie oszacować koszty substancji czynnych i podania leków. W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co tydzień. W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta ta sprawia, że w modelu progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić na początku albo pod koniec cyklu modelu.

Warto zaznaczyć, że modele PSM opierają się na estymacjach każdego punktu końcowego (PFS, OS) osobno, tzn. czas do przerwania leczenia, czas do progresji i czas do wystąpienia zgonu są modelowane niezależnie w oparciu o odpowiednie krzywe przeżycia z badania klinicznego. Podejście PSM pozwala zachować spójność między punktami końcowymi stosowanymi w analizie ekonomicznej i opublikowanymi danymi klinicznymi, ponieważ zazwyczaj w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) i całkowitym przeżyciu (OS) są raportowane bezpośrednio. Struktura PSM pozwala także uniknąć konieczności szacowania prawdopodobieństw przejścia, które są wymagane w modelach Markowa do opisanie prawdopodobieństw, z jakimi następują przejścia między stanami zdrowia w danym okresie. W związku z tym nie są wymagane uproszczenia polegające na przykład na przyjęciu stałego tempa przechodzenia między stanami zdrowia. Choć możliwe jest wbudowanie prawdopodobieństw zależnych od czasu do modelu Markowa (model semi-Markowa lub z wykorzystaniem stanów tunelowych), wymaga to przyjęcia pewnych założeń, w sytuacji gdy dane z poziomu poszczególnych pacjentów nie są dostępne dla wszystkich komparatorów.

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania Microsoft Office Excel. Użytkownik posiada możliwość wprowadzania oraz modyfikowania wartości wejściowych do modelu; możliwe jest również zweryfikowanie wszystkich powiązań pomiędzy wartościami i wynikami, w tym prześledzenie wszystkich działań matematycznych. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, podczas gdy w modelu w obliczeniach wykorzystano wartości niezaokrąglane. Wobec powyższego mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami widocznymi w modelu i wynikami alternatywnych obliczeń przeprowadzonych jedynie w oparciu

o wartości przedstawione w niniejszym dokumencie, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania CheckMate 648 [15] (zobacz rozdział 3.3.2). Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej.

Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność, CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy koszty-efektywność, CEA):

$$ICUR = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

$$ICER = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

4.2.7. Główne założenia modelu

Poniżej zestawiono główne założenia modelu ekonomicznego:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego (udostępnionego przez Wnioskodawcę) do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną.
- Porównywano dwie interwencje (terapię z udziałem niwolumabu w różnych skojarzeniach: 1) z chemioterapią zawierającą fluorouracyl i cisplatynę oraz 2) z ipilimumabem) oraz jeden komparator (chemioterapię skojarzoną fluorouracyl+cisplatyna).
- Porównania przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanej próby klinicznej CheckMate 648 [20]. Jest to badanie *head to head*, bezpośrednio porównujące oceniane technologie medyczne, będące źródłem danych o skuteczności (OS, PFS), bezpieczeństwie (występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz zużyciu zasobów (TTD).
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania CheckMate 648 [20] (zgodnie z modelem globalnym) i zostały one przeskalowane z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [25].
- Jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- W celu określenia przeżycia wolnego od progresji, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu leczenia w modelu przeprowadzono estymację parametrycznych krzywych przeżycia (w tym w wersji odcinkowej, *piecewise*, tj. uwzględniając do wybranego punktu czasowego źródłowe krzywe Kaplana-Meiera, a po osiągnięciu tego punktu czasowego krzywe parametryczne) oraz krzywych sklejonych w oparciu o dane źródłowe (krzywe Kaplana-Meiera) z badania CheckMate 648. Wykorzystano następujące rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony Gamma, Gamma, funkcje

sklejone z jednym, dwoma lub trzema węzłami typu: *hazard*, *odds*, *normal*. Następujące kryteria zostały przyjęte przy wyborze rozkładów zastosowanych w analizie podstawowej: dopasowanie zgodnie z kryterium AIC, dopasowanie wyników do rezultatów badania CheckMate 648 (odsetek pacjentów z PFS/OS, kształtowanie się hazardów w czasie) oraz prognozy ekspertów klinicznych (spotkanie mające na celu walidację modelu globalnego) dla punktu czasowego 5 lat.

- Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie porównywanymi schematami w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD), przyjmując założenie, że TTD nie może być większy od PFS, w celu uniknięcia leczenia po progresji choroby, a także uwzględniając ograniczenie stosowania niwolumabu do 24 miesięcy (w przypadku braku progresji lub niedopuszczalnej toksyczności) [20,52].
- Aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywotni.
- W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, jako dostatecznie krótkie, aby odzwierciedlić różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz w efektach klinicznych.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Opdivo®, produkt leczniczy Yervoy®, leki stosowane w chemioterapii, schematy stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.

4.2.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Walidacja przeprowadzona na etapie tworzenia modelu globalnego obejmowała weryfikację techniczną, w ramach której przy każdej zmianie (nowej wersji) modelu sprawdzano wszystkie arkusze, formuły w nich zawarte i towarzyszące im analizy statystyczne pod kątem integralności z wersją bazową oraz weryfikację przyjętych założeń przez ekspertów klinicznych i ekonomicznych.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (załącznik 5.1) odnaleziono dwa opracowania oceniające opłacalność terapii niwolumabem.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [17].

4.3. Parametry modelu

4.3.1. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej ([17]). Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne CheckMate 648 (publikacja Doki 2022 [20]) to prospektywne wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią bądź ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią skojarzoną, u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku. 321 pacjentów było leczonych niwolumabem i chemioterapią, 325 pacjentów niwolumabem i ipilimumabem, a 324 chemioterapią. Zgodnie z wyborem komparatorów opisanym w Analizie problemu decyzyjnego [18], chemioterapia skojarzona (cisplatyna+fluorouracyl) stanowi odpowiedni komparator dla leczenia produktem Opdivo®.

Poniżej przedstawiono wyniki badania CheckMate 648 dla pierwszorzędowych punktów końcowych OS (przeżycie całkowite) i PFS (przeżycie wolne od progresji choroby). Wyniki, obejmują populację z poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$.

Tabela 36. Wyniki badania CheckMate 648 – OS, PFS

Parametr	Niwolumab+chemioterapia	Niwolumab+ipilimumab	Chemioterapia
OS			
Liczba zdarzeń	98 (62%)	121 (77,1%)	106 (67,1%)
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)	13,70 (11,24; 17,02)
Odsetek pacjentów z OS: 6 miesięcy (95% CI)	82,77 (75,88; 87,84)	72,80% (64,83; 79,26)	74,44% (66,84; 80,55)
Odsetek pacjentów z OS: 12 miesięcy (95% CI)	57,99 (49,79; 65,32)	37,07% (29,22; 44,91)	57,11% (48,97; 64,44)
HR OS (vs chemioterapia skojarzona) (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	0,64 (0,49; 0,84)	-
PFS			
Liczba zdarzeń	117 (74,1%)	100 (63,7%)	123 (77,8%)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)	4,04 (2,40; 4,93)
Odsetek pacjentów z PFS: 6 miesięcy (95% CI)	54,79 (46,31; 62,50)	39,04 (30,07; 47,90)	34,83 (27,26; 42,48)
Odsetek pacjentów z PFS: 12 miesięcy (95% CI)	25,41 (18,24; 33,19)	10,45 (4,71; 18,84)	26,40 (19,45; 33,85)
HR PFS (vs chemioterapia skojarzona) (95% CI)	0,65 (0,46; 0,86)	1,02 (0,73; 1,34)	-

4.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania CheckMate 648 [20].

Tabela 37. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	64 lata	CheckMate 648 (publikacja [20])
Odsetek kobiet	■	CheckMate 648 (model ekonomiczny [15])
Średnia masa ciała	■	CheckMate 648 (model ekonomiczny [15])
Średnia powierzchnia ciała	■	CheckMate 648 (model ekonomiczny [15])

4.3.3. Skuteczność

Źródłem danych o skuteczności klinicznej terapii skojarzonych z udziałem niwolumabu oraz chemioterapii w leczeniu zaawansowanego ESCC jest randomizowane badanie kliniczne CheckMate 648 [20], w którym oszacowano przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w postaci krzywych przeżycia, a także czas leczenia pacjentów (krzywa TTD).

Proces dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do danych z poziomu pacjenta przeprowadzono zgodnie z zaleceniami NICE [36]. W pierwszym kroku sprawdzono, czy spełnione jest założenie o proporcjonalności hazardu, tj. czy proporcja hazardu między obserwacjami nie zmienia się w czasie. W tym celu dokonano wizualnej oceny wykresów reszt Schoenfelda, wykresów hazardu w czasie oraz wykresów log-skumulowanego hazardu dla PFS i OS.



[Redacted text block]

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono ocenę jakości dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych dla PFS i OS, a także uzasadniono wybór krzywych do zastosowanych w analizie.

4.3.3.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej zaprezentowano statystyki dopasowania do obserwowanych danych źródłowych z badania CheckMate 648 dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

Tabela 38. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych PFS

Metoda	Chemioterapia		Niwolumab+chemioterapia		Niwolumab+ipilimumab	
	Model	AIC	Model	AIC	Model	AIC
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 39. Najlepsze dopasowania krzywych PFS i uzasadnienie wyboru metody użytej w modelu

Metoda	Chemioterapia	Niwolumab+chemioterapia	Niwolumab+ipilimumab
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

Poniżej zamieszczono porównanie modelowanych wartości PFS z danymi z badania CheckMate 648.

Tabela 40. Ekstrapolacja PFS – porównanie wyników uzyskanych dla przyjętych krzywych z danymi z badania CheckMate 648

Terapia	Źródło	6 mc.	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	Mediana	Średnia (w okresie 30 lat) [miesiące]
Chemioterapia	CheckMate 648	-	10,3%	-	-	-	-	-	4,44	-
Niwolumab+chemioterapia	CheckMate 648	-	25,5%	-	-	-	-	-	6,93	-
Niwolumab+ipilimumab	CheckMate 648	-	26,5%	-	-	-	-	-	4,04	-

4.3.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej zaprezentowano statystyki dopasowania do obserwowanych danych źródłowych z badania CheckMate 648 dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

Tabela 41. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych OS

Metoda	Chemioterapia		Niwolumab+chemioterapia		Niwolumab+ipilimumab	
	Model	AIC	Model	AIC	Model	AIC
Kaplan-Meier	Model 1	1234	Model 1	1234	Model 1	1234
	Model 2	1234	Model 2	1234	Model 2	1234
	Model 3	1234	Model 3	1234	Model 3	1234
	Model 4	1234	Model 4	1234	Model 4	1234
	Model 5	1234	Model 5	1234	Model 5	1234
	Model 6	1234	Model 6	1234	Model 6	1234
	Model 7	1234	Model 7	1234	Model 7	1234
Log-rank	Model 1	1234	Model 1	1234	Model 1	1234
	Model 2	1234	Model 2	1234	Model 2	1234
	Model 3	1234	Model 3	1234	Model 3	1234
	Model 4	1234	Model 4	1234	Model 4	1234
	Model 5	1234	Model 5	1234	Model 5	1234
	Model 6	1234	Model 6	1234	Model 6	1234
	Model 7	1234	Model 7	1234	Model 7	1234
Cox	Model 1	1234	Model 1	1234	Model 1	1234
	Model 2	1234	Model 2	1234	Model 2	1234
	Model 3	1234	Model 3	1234	Model 3	1234
	Model 4	1234	Model 4	1234	Model 4	1234
	Model 5	1234	Model 5	1234	Model 5	1234
	Model 6	1234	Model 6	1234	Model 6	1234
	Model 7	1234	Model 7	1234	Model 7	1234

[Redacted text block]

Tabela 42. Najlepsze dopasowania krzywych OS i uzasadnienie wyboru metody użytej w modelu

Metoda	Chemioterapia	Niwolumab+chemioterapia	Niwolumab+ipilimumab

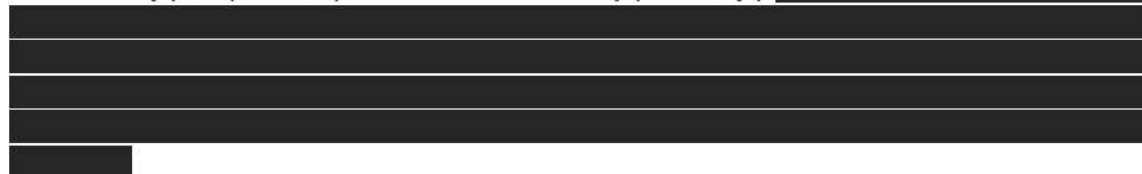
Poniżej zamieszczono porównanie modelowanych wartości OS z danymi z badania CheckMate 648.

Tabela 43. Ekstrapolacja OS – porównanie wyników uzyskanych dla przyjętych krzywych z danymi z badania CheckMate 648

Terapia	Źródło	6 mc.	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	Mediana	Średnia (w okresie 30 lat) [miesiące]
Chemioterapia	Check-Mate 648	-	37,3%	-	-	-	-	-	9,07	-
Niwolumab+chemioterapia	Check-Mate 648	-	57,6%	-	-	-	-	-	15,05	-
Niwolumab+ipilimumab	Check-Mate 648	-	57,1%	-	-	-	-	-	13,70	-

4.3.3.2. Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

W analizie odsetki pacjentów leczonych trzema interwencjami porównywanymi w modelu oszacowano w oparciu o krzywe odcinkowe czasu do dyskontynuacji leczenia (*time to treatment discontinuation*, TTD)), uwzględniające wyniki badania klinicznego CheckMate 648 [20] w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla pierwszych sześciu miesięcy terapii oraz wyniki modelowania dla kolejnych miesięcy



Rysunek 2. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+chemioterapia



Rysunek 3. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+ipilimumab



Rysunek 4. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, chemioterapia



W modelu istnieje również opcja estymowania długości trwania leczenia wyłącznie w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CheckMate 648 (w opcjach: jedna krzywa dla schematu bądź osobne krzywe dla składowych schematu), a także w oparciu o krzywe PFS.

4.3.4. Bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, spośród zdarzeń (wszystkich stopni), które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów na jednym z ramion badania CheckMate 648. Zdarzenia niepożądane niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na efektywność kosztową ocenianych technologii medycznych (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w modelu prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego.

Tabela 44. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów (monoterapia nivolumabem)		
	Nivolumab + chemioterapia	Nivolumab + ipilimumab	Chemioterapia
Wysypka	0,3%	2,2%	0,0%
Biegunka	1,0%	0,6%	2,0%
Zmęczenie	2,3%	1,2%	3,6%
Mdłości	3,5%	0,3%	2,6%
Zmniejszony apetyt	4,2%	1,6%	3,0%
Wymioty	2,3%	1,2%	3,0%
Zapalenie jamy ustnej	6,5%	0,0%	1,6%
Niedokrwistość	9,7%	0,6%	5,6%

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów (monoterapia nivolumabem)		
	Nivolumab + chemioterapia	Nivolumab + ipilimumab	Chemioterapia
Złe samopoczucie	0,3%	0,0%	0,0%
Zaparcia	0,6%	0,3%	0,3%
Zmniejszona liczba neutrofilii	8,1%	0,0%	7,9%
Neutropenia	2,9%	0,0%	2,3%
Zmniejszona liczba białych krwinek	3,5%	0,0%	2,0%
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	0,3%	0,0%	0,3%
Zmniejszona liczba płytek krwi	1,0%	0,0%	1,6%
Zapalenie błony śluzowej	2,6%	0,0%	1,3%
Hiponatremia	5,5%	2,5%	3,0%
Świąd	0,0%	0,9%	0,0%

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych. Oznacza to, że koszt jednego epizodu każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli każdego zdarzenia niepożądanego (zaprezentowany w poprzedniej tabeli) i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Założono przy tym, że koszt danego zdarzenia niepożądanego, uwzględnia już średni czas trwania zdarzenia. Kalkulacja kosztów zdarzeń niepożądanych w pierwszym cyklu modelu jest założeniem o charakterze konserwatywnym ponieważ pierwszy cykl modelu obejmuje maksymalną liczbę pacjentów leczonych (zgodnie z przebiegiem krzywych DFS oraz TTD w kolejnych cyklach odsetek pacjentów leczonych porównywanymi opcjami terapeutycznymi maleje); jednak dzięki temu w model będzie dokładnie odzwierciedlać odsetek pacjentów, którzy doświadczyli każdego zdarzenia obserwowanego w badaniu klinicznym.

4.4. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt nivolumabu;
- koszt ipilimumabu;
- koszt chemioterapii;
- koszt interwencji stosowanych po progresji choroby (druga linia leczenia zaawansowanego ESCC);
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy wnioskowanego programu lekowego, charakterystyki produktów leczniczych).

4.4.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [48] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),
- B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64),
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16),
- B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C81).

Tabela 45. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka lek opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083

Instrument dzielenia ryzyka

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy dla produktu leczniczego Opdivo® wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka

Tabela 46. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS

Substancja	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto z RSS [PLN]	Koszt 1 mg substancji z RSS [PLN]
niwolumab	Opdivo®, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml			
	Opdivo®, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml			

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [11] oraz projektowanym programem lekowym [52] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi:

- W skojarzeniu z chemioterapią: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut,

- W skojarzeniu z ipilimumabem 3 mg/kg masy ciała. co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut.

W analizie przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 648 [20] (tj. 240 mg co 2 tygodnie) dla schematu z chemioterapią oraz 3 mg/kg masy ciała. co 2 tygodnie dla schematu z ipilimumabem. Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Dawkowanie niwolumabu: leczenie pierwszej linii ESCC

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Niwolumab (+chemioterapia)	240 mg	1 / 2 tygodnie	24 miesiące	█	█
Niwolumab (+ipilimumab)	3 mg/kg masy ciała*	1 / 2 tygodnie	24 miesiące	█	█

* w publikacji Doki 2022 [20] nie zaprezentowano średniej (lub mediany) masy ciała pacjentów z badania CheckMate 648, dlatego do kalkulacji przyjęto wartość z modelu ekonomicznego równą █.

4.4.2. Koszty ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Yervoy® oraz kalkulację kosztu 1 mg ipilimumabu [48] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),
- Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64),
- Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Tabela 48. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leki opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	12 613,80	13 622,90	14 304,05	14 304,05	bezpłatny	286,08
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	50 455,19	54 491,61	57 216,19	57 216,19	bezpłatny	286,08

Instrument dzielenia ryzyka

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy dla produktu leczniczego Yervoy® wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka █

Tabela 49. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających ipilimumab z uwzględnieniem RSS

Substancja	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto z RSS [PLN]	Koszt 1 mg substancji z RSS [PLN]
Ipilimumab	Yervoy, 5 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	██████	██████	██████
	Yervoy, 5 mg/ml, 1 fiol. po 40 ml	██████	██████	

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego produktu Opdivo® [11] oraz projektowanym programem lekowym [52] zalecana dawka ipilimumabu w skojarzeniu niwolumabem w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi 1 mg/kg masy ciała, dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Dawkowanie ipilimumabu: leczenie pierwszej linii ESCC

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Ipilimumab (+niwolumab)	1 mg/kg masy ciała*	1 / 6 tygodni	24 miesiące	██████	██████

* w publikacji Doki 2022 [20] nie zaprezentowano średniej (lub mediany) masy ciała pacjentów z badania CheckMate 648, dlatego do kalkulacji przyjęto wartość z modelu ekonomicznego równą ██████.

4.4.3. Koszty chemioterapii

Koszty jednostkowe cisplatyny i fluorouracylu (składowe schematów niwolumab+chemioterapia i chemioterapia oraz schematów podawanych po progresji choroby) oraz pozostałych substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia (irynotekan) oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [44].

Docetaksel, paklitaksel, karboplatyna, oksaliplatyna i metotreksat (podawane po progresji choroby) nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [48]. Wymienione substancje czynne znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C, ale nie są objęte refundacją w rozpoznaniu zaawansowanego ESCC [48]. Paklitaksel i karboplatyna są refundowane we wskazaniach ICD-10 C15.1, C15.2, C15.4 oraz C15.5, jednak z ograniczeniem do leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (załączniki C.47 oraz C.6).

W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono kosztów docetakselu, paklitakselu, karboplatyny, oksaliplatyny i metotreksatu. Założono, że podanie tych leków ma miejsce w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.).

Zestawienie kosztów jednostkowych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii ESCC zaprezentowano w tabeli:

Tabela 51. Koszty jednostkowe chemioterapii

Substancja czynna	Kosz jednostkowy / mg [PLN]	Źródło
Cisplatyna	0,477	[44]
Fluorouracyl	0,014	[44]
Irynotekan	0,241	[44]
Docetaksel	0,000	[48]
Paklitaksel	0,000	[48]
Karboplatyna	0,000	[48]
Oksaliplatyna	0,000	[48]
Metotreksat	0,000	[48]

Dawkowanie substancji stosowanych w chemioterapii, oszacowane w oparciu o badania i wytyczne kliniczne przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 52. Dawkowanie chemioterapii

Substancja czynna	Długość cyklu [tygodnie]	Wielkość dawki / cykl [mg/m ²]	Źródło
cisplatyna	4	80,00	CheckMate 648 [20]
fluorouracyl	4	800,00	
paklitaksel	1	80,00	NCCN [46]
docetaksel	3	100,00	NCCN [46]
karboplatyna	3	400,00	NCCN [46], Raport AOTMiT [2]
irynotekan	2	180,00	NCCN [46]
oksaliplatyna	2	85,00	NCCN [46]
metotreksat	1	25,00	Kowalczyk 2017 [33]

4.4.4. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [67]. W analizie przyjęto, że:

- Podanie niwolumabu oraz ipilimumabu w schemacie skojarzonym jest rozliczane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).
- Podanie niwolumabu razem z chemioterapią w schemacie skojarzonym jest rozliczane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – 4 dni rozliczeniowe w związku z podaniem fluorouracylu.
- Podanie niwolumabu bez chemioterapii w schemacie skojarzonym jest rozliczane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 53. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[67]
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[67]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych* [65], a także w *Katalogu grup*. W analizie przyjęto następujące rozliczenie uwzględnionych schematów leczenia:

- Cisplatyna + fluorouracyl (w pierwszej linii leczenia): hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 4 dni rozliczeniowe w związku z podaniem fluorouracylu.
- Fluorouracyl (po progresji choroby): hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 4 dni rozliczeniowe.
- Cisplatyna (po progresji choroby), irynotekan: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.
- Docetaksel, paklitaksel, karboplatyna, oksaliplatyna i metotreksat: hospitalizacja w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.); przyjęto wartość średnią z obu grup JGP.

Tabela 54. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00	[65]
hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557,00 (3 pierwsze dni) 501,32 (4 dzień)	557,00 501,32	[65]
hospitalizacja < 3 dni: grupa JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.)	1 747,00	1 747,00	[64]
hospitalizacja < 3 dni: grupa F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.)	1 329,00	1 329,00	[64]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

4.4.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

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

[Redacted text block]

Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [67], w którym podano wycenę dla niwolumabu stosowanego w programie lekowym B.58 w obecnie refundowanym wskazaniu: w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia), u chorych na zaawansowanego raka przełyku [48].

Tabela 55. Wielkość ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Roczny koszt całkowity [PLN] ¹
5.08.08.0000186	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka przełyku niwolumabem	4 140,00	4 140,00

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Badania przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia w obecnym programie B.58 nie różnią się istotnie od wskazanych w projekcie rozszerzenia tego programu (obejmującym leczenie pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku z udziałem niwolumabu).

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

W celu oszacowania ewentualnego wpływu powyższych różnic na wycenę ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym przeprowadzono również samodzielne oszacowanie kosztów monitorowania (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.6 analizy wpływu na budżet [57]). Ponieważ otrzymane wyniki wskazują na niższy koszt całkowity [REDACTED], niż w przypadku wyceny obowiązującej w obecnym programie, finalnie w kalkulacjach przyjęto wyższą wartość 4 140,00 PLN.

4.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach monitorowania chemioterapii dla substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka przełyku (irynotekan, cisplatyna, fluorouracyl) przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [65].

Tabela 57. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40 PLN /miesiąc

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [65];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [65] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Ponieważ docetaksel, paklitaksel, karboplatyna, oksaliplatyna i metotreksat nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [48], w związku z powyższym koszty monitorowania nie mogą w tym przypadku zostać rozliczone w oparciu o świadczenie: okresowa ocena skuteczności chemioterapii [65]. W analizie przyjęto, że monitorowanie powyższych schematów ma miejsce podczas hospitalizacji związanych z podaniem leków, w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.), których koszty oszacowano w rozdziale 4.4.4. Częstotliwość hospitalizacji związanych z podaniem leków jest wystarczająca, aby przeprowadzać okresowe kontrole stanu zdrowia pacjentów otrzymujących chemioterapię.

4.4.7. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, spośród zdarzeń (wszystkich stopni), które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów na jednym z ramion badania CheckMate 648. Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów założono, że leczenie takich zdarzeń związane jest z hospitalizacją. W tabeli poniżej zestawiono koszty pobytu w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, rozliczane w ramach grup JGP F07E Choroby przełyku > 65 r.ż. oraz F07F Choroby przełyku < 66 r.ż. Przyjęto, że wszystkie zdarzenia uwzględnione w analizie zostaną rozliczone w ramach jednej z wyżej wymienionych grup, a do kalkulacji wprowadzono średni koszt obu grup.

Tabela 58. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia ¹	Grupa JGP ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Odsetek pacjentów ³	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów [PLN]
5.51.01.0006109	F07E Choroby przełyku > 65 r.ż.	3 493	3 493,00	50%	3 075,00
5.51.01.0006110	F07F Choroby przełyku < 66 r.ż.	2 657	2 657,00	50%	

¹ na podstawie *Katalogu grup* [64];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

³ na podstawie badania CheckMate 577 [29]

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu. Oznacza to, że koszt jednostkowy każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia (patrz rozdział 3.3.4) i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Podejście to może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów.

W celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto koszt związany z leczeniem takich zdarzeń równy wycenie grupy JGP F07E oraz wycenie grupy JGP F07F.

4.4.8. Koszty po progresji choroby

W analizie uwzględniono koszty występujące po progresji choroby, w tym koszt substancji czynnych, koszt podania leków oraz monitorowania terapii.

W modelu odsetki pacjentów otrzymujących chemioterapię drugiej linii przyjęto w oparciu o wyniki próby klinicznej CheckMate 648 [20].

Tabela 59. Leczenie systemowe (chemioterapia) po progresji choroby

Schemat leczenia w pierwszej linii	Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby
██████████	██████
██████████	██████
██████████	██████

W modelu przyjęto średni czas trwania leczenia po progresji wynoszący 2,6 miesiąca, wyznaczony przez medianę długości leczenia chemioterapią z badania ATTRACTION-3 [28].

Udziały poszczególnych schematów chemioterapii podawanych po wznowie choroby przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego [32]. Ponieważ w modelu jednostką opisującą otrzymywane terapie są substancje czynne, a nie schematy leczenia, oszacowano udział poszczególnych substancji czynnych we wskazanych przez ekspertów schematach stosowanych w leczeniu drugiej linii ESCC:

Tabela 60. Chemioterapia drugiej linii ESCC (wyniki badania ankietowego [32])

Schemat chemioterapii	Udziały w rynku
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 61. Chemioterapia drugiej linii ESCC: udziały poszczególnych substancji czynnych

Substancja czynna	Występowanie w schematach chemioterapii	Udziały w rynku
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Od listopada 2022 roku niwolumab jest refundowany w programie lekowym B.58 u chorych na zaawansowanego raka przełyku we wskazaniu: w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia) [48]. Zatem w obecnej praktyce klinicznej po zastosowaniu w pierwszej linii chemioterapii z zastosowaniem fluorouracylu oraz cisplatyny w przypadku progresji choroby można w kolejnej linii otrzymać leczenie niwolumabem.

Zgodnie z powyższym, w modelu dla ramienia komparatora przeprowadzono korektę udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w drugiej linii, tak aby uwzględnić produkt Opdivo®. Wielkość przejęcia rynku przez niwolumab oszacowano w oparciu o analizę wpływu na budżet (która była częścią raportu HTA oceniane-

go przez AOTMiT [9]), w której szacowano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia finansowania terapii produktem Opdivo® dla wskazania obecnie refundowanego w programie lekowym B.58. [56].

Tabela 62. Udziały poszczególnych substancji czynnych w drugiej linii ESCC – ramię komparatora

Substancja czynna	Udziały w rynku

Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych po progresji choroby, ich podania oraz monitorowania terapii oszacowano we wcześniejszych rozdziałach. Niwolumab w drugiej linii jest podawany w monoterapii co dwa tygodnie w dawce 240 mg [48].

4.4.9. Koszty leczenia paliatywnego

W analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty opieki paliatywnej. Koszty tej kategorii leczenia przyjęto w oparciu o opublikowaną analizę ekonomiczną dla pembrolizumabu w leczeniu raka przelyku i gruczolaka połączenia żołądkowo-przelykowego [31] i wynosi on 5 551,44 PLN. Opracowanie źródłowe jest aktualne (data ukończenia grudzień 2021), dlatego korekta raportowanego kosztu współczynnikiem inflacji nie była konieczna.

4.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1].

W modelu ekonomicznym wykorzystano użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania CheckMate 648 [20], które zostały wyznaczone z użyciem polskich wartości EQ-5D [25]. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności odzwierciedlają różnice spowodowane przez przebywanie w stanach zdrowotnych. Dodatkowo w analizie uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (*disutility*).

W badaniu CheckMate 648 zbierano wyniki raportowane przez pacjentów za pomocą narzędzia EQ-5D-3L, które następnie zostały poddane analizie przez autorów modelu globalnego. Jej celem było określenie średnich wartości EQ-5D dla wyróżnionych stanów zdrowotnych bez progresji i po progresji choroby. Zastosowano mieszany model regresji, w którym zmienne określające stany zdrowia oraz interakcje pomiędzy nimi, jeśli wystę-

powwały, zostały włączone jako efekty stałe, natomiast w celu uwzględnienia powtarzających się dla każdego pacjenta pomiarów zastosowano losowy wyraz wolny. Do zbadania istotności leczenia wykorzystano kryterium informacyjne Akaike (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC).

W badaniu CheckMate 648 wzięło udział 936 pacjentów, u których dostępna była przynajmniej jedna zaraportowana wartość wskaźnika użyteczności. Spośród 6 906 wszystkich obserwacji, 5 671 miało miejsce przed progresją choroby (u 935 pacjentów), a 1 235 po progresji choroby (u 557 pacjentów).

Wynik wskaźnika EQ-5D Utility Index Score uzyskano przy użyciu zestawu wartości dla Polski (na podstawie publikacji Golicki 2010 [25]). Użyteczności przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Ponieważ różnice pomiędzy użytecznościami specyficznymi dla poszczególnych terapii nie były istotne statystycznie, do analizy podstawowej przyjęto zestaw użyteczności różnicujący jakość życia wyłącznie w zależności od stanu zdrowotnego modelu.

Tabela 63. Zestawienie wartości użyteczności

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności, średnia (SE), [95% CI]			
	Ogółem	Niwolumab+pilimumab	Niwolumab+chemioterapia	Chemioterapia
Przeżycie bez progresji				
Przeżycie po progresji				

Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto na podstawie wartości z opublikowanych źródeł, które przedstawia kolejna tabela. Łączne *disutility* (suma iloczynów spadku użyteczności oraz odsetków pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie) dla każdej interwencji jest uwzględniane jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 64. Disutilities – zdarzenia niepożądane

Stan zdrowotny	Spadek użyteczności	Źródło
Wysypka	-0,15	Nafees 2017 [43]
Biegunka	-0,32	Nafees 2017 [43]
Zmęczenie	-0,41	Nafees 2017 [43]
Mdłości	-0,25	Nafees 2017 [43]
Zmniejszony apetyt	0	Założenie
Wymioty	-0,25	Nafees 2017 [43]
Zapalenie jamy ustnej	-0,151	Lloyd 2006 [38]
Niedokrwistość	-0,41	Założono jak dla zmęczenia
Złe samopoczucie	-0,41	Założono jak dla zmęczenia
Zaparcia	0	Założenie
Zmniejszona liczba neutrofilii	0	Założenie
Neutropenia	-0,46	Nafees 2017 [43]

Stan zdrowotny	Spadek użyteczności	Źródło
Zmniejszona liczba białych krwinek	0	Założenie
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	0	Założenie
Zmniejszona liczba płytek krwi	0	Założenie
Zapalenie błony śluzowej	-0,151	Założono jak dla zapalenia jamy ustnej
Hiponatremia	0	Założenie
Świąd	-0,15	Założono jak dla wysypki

W analizie wrażliwości rozpatrywano następujące scenariusze:

- Minimalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o dolne granice przedziałów ufności,
- Maksymalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o górne granice przedziałów ufności,
- Użyteczności specyficzne dla poszczególnych terapii.

W związku z pracami nad globalnym modelem ekonomicznym przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności (wyniki zostały opisane w Załączniku 5.3). Zidentyfikowane publikacje nie zawierają jednak zestawu użyteczności, które odpowiadałyby stanom występującym w modelu, tj. leczeniu pierwszej (przed progresją) oraz drugiej (po progresji) linii zaawansowanego ESCC.

4.6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [60] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 58 642 PLN [49].

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 58\,642$ PLN, tj. 175 926 PLN/QALY.

W analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanych technologii, przy której wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów jest równa wysokości progu opłacalności technologii medycznych.

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 648 wykazano istnienie istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji choroby pomiędzy grupami pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz wyłącznie chemioterapią (współczynnik hazardu względnego wynosi dla OS 0,54 [99.5% CI, 0.37 - 0.80; $p < 0.001$], a dla PFS 0,65 [98.5% CI, 0.46 - 0.92]; $p = 0.002$).

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 648 wykazano także istnienie istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz wyłącznie chemioterapią (współczynnik hazardu względnego dla OS wynosi 0,64 [98.5% CI, 0.46 - 0.90; $p = 0.001$]).

W związku z powyższym dla obu rozpatrywanych interwencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w artykule 13 ustawy o refundacji.

4.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

4.7.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	30 lat	20 lat 10 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1]
Użyteczności			
Użyteczności: wartości minimalne			Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne			Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności specyficzne dla leczenia			Testowano użyteczności zależne nie tylko od stanu zdrowotnego modelu, lecz również od otrzymywanej terapii
Tabela 63			
Dane kliniczne			
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia			
Rozkład opisujący PFS: niwo-lumab+ipilimumab			Testowano pozostałe modele, które wskazano jako spełniające kryteria jakości dopasowania
Rozkład opisujący OS: niwo-lumab+ipilimumab			

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Rozkłady opisujące PFS, OS oraz TTD			Testowano najlepiej dopasowane standardowe modele parametryczne (w przypadku, gdy wizualna ocena krzywej wskazała na wątpliwości co do jej kształtu, przyjmowano drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą) przedstawione w: Tabela 39 (PFS), Tabela 42 (OS).
Koszty i zużycie zasobów			
Koszty leczenia	Krzywa odcinkowa TTD	Krzywe Kaplana-Meiera specyficzne dla składowych poszczególnych schematów	W analizie wrażliwości koszty leczenia oszacowano wyłącznie o źródłowe krzywe Kaplana-Meiera dla TTD z badania CheckMate 648
RDI	Niwolumab+chemioterapia: 92% + 88% Niwolumab + ipilimumab: 94% + 97% Chemioterapia: 93%	100% wszystkie schematy i ich składowe	W analizie podstawowej uwzględniono wartość współczynnika względnej intensywności dawki (RDI, ang. <i>Relative Dose Intensity</i>) oszacowane w oparciu o dane z badania CheckMate 648 [15]. W analizie wrażliwości przyjęto dawki leków zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo [1.1] oraz protokołem badania CheckMate 648 [20]
Ryzyk za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	4 140,00 PLN (oba schematy)		W analizie wrażliwości przyjęto koszt diagnostyki obliczony w oparciu o samodzielne oszacowanie kosztów monitorowania (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.6 analizy wpływu na budżet [57]).
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 075,00 PLN	2 657,00 PLN 3 493,00 PLN	W analizie podstawowej koszt wyznaczono na podstawie średniego kosztu z grupy JGP F07E oraz F07F. W analizie wrażliwości uwzględniono wyłącznie koszt grupy JGP F07E bądź grupy JGP F07F.

4.7.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe koszty, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji Monte Carlo wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowania są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla

każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy za-
znaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. nie-
pewność drugiego rodzaju – 2nd order uncertainty), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – 1st order uncertainty).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 66. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Dane kliniczne			
Parametry rozkładów PFS, OS i TTD	Wartości w PSA wyznaczone na podstawie wartości błędów standardowych oraz dekompozycji (rozkładu) Choleskiego (w oparciu o macierz wariancji-kowariancji)		
Odsetki pacjentów, w których wystąpiły zdarzenia niepożądane	Tabela 44	10%	Beta
Odsetki pacjentów otrzymujących leczenie po progresji choroby			Beta
Długość leczenia po progresji choroby	2,6 miesięcy	10%	Gamma
Użyteczności			
Przeżycie bez progresji choroby			Beta
Przeżycie po progresji choroby			Beta
Koszty			
Koszty monitorowania	Tabele w rozdziałach 4.4.5, 4.4.6		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 075	10%	Gamma
Koszt opieki paliatywnej	5 551,44	10%	

4.8. Wyniki analizy ekonomicznej

4.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono wyniki zdrowotne uzyskane dla interwencji i komparatora w analizie ekonomicznej.

Tabela 67. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Parametr	Konsekwencje zdrowotne (wartości zdyskontowane)		
	Niwolumab+chemioterapia	Niwolumab+ipilimumab	Chemioterapia
Całkowite QALY	■	■	■
QALY: przeżycie bez progresji	■	■	■
QALY: przeżycie po progresji	■	■	■
QALY: spadek użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■

■	■	■
■	■	■
■	■	■

Odsetki pacjentów żyjących po 1 oraz 2 latach terapii, a także wartości średnie i mediany OS, PFS i TTD dla ramion interwencji i komparatora zestawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 68. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia

Parametr	Niwolumab+chemioterapia	Niwolumab+ipilimumab	Chemioterapia
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Kolejna tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej w podziale na poszczególne kategorie.



4.8.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej na kolejnych stronach raportu.

4.8.3.1. Porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia, dla wariantu uwzględniającego wnioskowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab+chemioterapia		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 20 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności specyficzne dla terapii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: c ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia: krzywe Kaplana-Meiera TTD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI = 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab+chemioterapia		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa									
Horyzont czasowy 20 lat									
Horyzont czasowy 10 lat									
Dyskontowanie 0%									
Użyteczności: wartości minimalne									
Użyteczności: wartości maksymalne									
Użyteczności specyficzne dla terapii									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD									
Koszty leczenia: krzywe Kaplana-Meiera TTD									
RDI = 100%									
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne									

Wariant analizy	Niwolumab+chemioterapia		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń nie-pożądanych: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń nie-pożądanych: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami otrzymanymi w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu, biorąc pod uwagę procentowe zmiany wartości współczynników ICUR w poszczególnych wariantach w stosunku do analizy podstawowej.

4.8.3.1. Porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia, dla wariantu uwzględniającego wnioskowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab+ipilimumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 20 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie 0%	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartości minimalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartości maksymalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Niwolumab+ipilimumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Yervoy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 fioł. po 10 ml	50 mg 200 ml
Użyteczności specyficzne dla terapii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia: krzywe Kaplana-Meiera TTD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI = 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Niwolumab+ipilimumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Yervoy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 fioł. po 10 ml	50 mg 200 ml
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█									
█									

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab+ipilimumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Yervoy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 fioł. po 10 ml	50 mg 200 ml
Horyzont czasowy 20 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Dyskontowanie 0%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczności: wartości minimalne	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczności: wartości maksymalne	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczności specyficzne dla terapii	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant analizy	Niwolumab+ipiliumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® 10 mg/ml, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 fioł. po 10 ml	Progowa cena zbytu netto produktu Yervoy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					
Analiza podstawowa									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkład opisujący PFS:									
Rozkład opisujący OS:									
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD									
Koszty leczenia: krzywe Kaplana-Meiera TTD									
RDI = 100%									
Monitorowanie w programie lekowym: szacunki własne									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum									

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami otrzymanymi w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu, biorąc pod uwagę procentowe zmiany wartości współczynników ICUR w poszczególnych wariantach w stosunku do analizy podstawowej.

4.8.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji przedstawiono w postaci:

- Tabeli zbiorczej z wynikami analizy.
- Wykresu *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują całkowite koszty (oś rzędnych) oraz całkowite efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji osobno dla interwencji i komparatora.
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka zaprezentowano poniżej:

Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia			
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]		■	
Porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia			
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]		■	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami analizy deterministycznej. ■■■■■
■■■■■
■■■■■

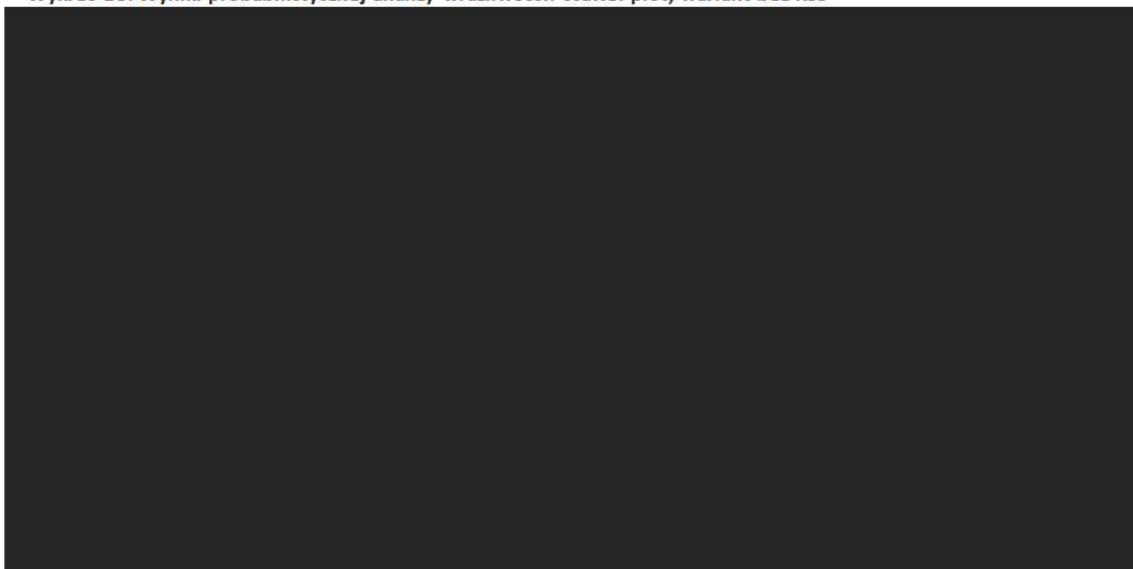
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS



Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS



Wykres 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS



4.9. Ograniczenia analizy

Mediana obserwacji z CheckMate 648 wyniosła 21,9 miesiąca, i była krótsza niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego. Dlatego konieczne było przeprowadzenie długoterminowej ekstrapolacji PFS i OS. Testowano wiele modeli parametrycznych, w tym standardowe modele parametryczne, elastyczne modele sklezione (*splines*) i modele odcinkowe (*piecewise*). Wybór krzywej bazowej opierał się na dokładności dopasowania do obserwowanych danych, walidacji klinicznej z ekspertami (na etapie tworzenia modelu globalnego) oraz porównaniu z kształtowaniem się hazardów przeżycia w czasie.

Długoterminowe obserwacje dla schematów niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab nie są jeszcze dostępne, a uzyskany w modelu wzrost przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w stosunku do chemioterapii pozostaje niepewny. Krzywe parametryczne przyjęte w analizie opierają się na krzywych Kaplana-Meiera, w których w końcowym okresie obserwacji liczba pacjentów jest niewielka, co zwiększa niepewność związaną z ekstrapolacją przeżycia do horyzontu dożywnotnego.

4.10. Dyskusja i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią albo ipilimumabem w leczeniu w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Jako technologię opcjonalną dla schematów niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab przyjęto chemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu oraz cisplatyny. Technologia ta została uwzględniona w ramieniu kontrolnym w randomizowanym badaniu klinicznym CheckMate 648 [20], które jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie rozpatrywanych interwencji. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [32, 69] chemioterapia z udziałem fluorouracylu oraz cisplatyny pozostaje aktualną praktyką kliniczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku [REDACTED]

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model for nivolumab in patients with advanced esophageal cancer* [15], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym. W związku z niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z zaawansowanym ESCC, a także średnim wiekiem w momencie rozpoczęcia terapii wynoszącym ponad 60 lat, jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Wniosek końcowy:

Wyniki stosowanych obecnie metod w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku pozostają niezadawalające. Wynika to ze znacznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz jej niewielkiej wrażliwości na dostępne obecnie dla pacjentów opcje terapeutyczne takie jak radioterapia i chemioterapia.

Wysoka ekspresja PD-L1 występuje u około połowy pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku i związana jest z gorszym 5-letnim przeżyciem (25% w porównaniu do 40% u pacjentów bez ekspresji PD-L1 [50]). Wyniki te wskazują na niezaspokojoną potrzebę w zakresie dostępu do nowych terapii skierowanych do pacjentów w tej populacji.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (wyłącznie chemioterapia). [REDACTED]

[REDACTED]

Istotny problem kliniczny, u chorych z zaawansowanym nowotworem stanowi znaczna toksyczność leczenia chemicznego. Należy podkreślić, że onkolog kliniczny często podejmuje trudną, ale słuszną decyzję odstąpienia od dalszego leczenia cytostatykami, na przykład w przypadku zaawansowanych nowotworów o niewielkiej

wrażliwości na cytostatyki i ciężkiego stanu ogólnego chorych. Stosowanie chemioterapii jest wówczas związane z objawami niepożądanymi, które mogą znacznie obniżyć jakość życia chorych, natomiast odpowiedź terapeutyczna jest zazwyczaj znikoma i nie powoduje istotnego zmniejszenia masy guza i złagodzenia objawów ani nie wydłuża istotnie czasu przeżycia.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku, pozwala uniknąć obciążającego leczenia chemioterapią i jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (wyłącznie chemioterapia).

[Redacted text block]

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w leczeniu EC lub GEJC

5.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania niwolumabu w leczeniu EC i GEJC.

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia niwolumabem u chorych z rakiem przełyku bądź rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej populacji i interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Diagram 1 (str. 127) przedstawia zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania – terapia adjuwantowa EC lub GEJC:

Tabela 80. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophagus OR oesophageal OR oesophagogastric	210,988
2.	carcinoma OR carcinomas or cancer OR cancers or tumor OR tumors or neoplasm OR neoplasm	5,227,009
3.	#1 AND #2	96,238
4.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	56,196
5.	#3 OR #4	96,238
6.	"Gastroesophageal junction cancer" OR "gastro-esophageal junction cancer" OR "GEJ cancer" OR "EC/GEJC"	471
7.	"gastroesophageal junction" OR "gastric/gastroesophageal junction" OR "Esophagogastric Junction"[Mesh] OR "GEJ" OR "G/GEJ"	11,679
8.	#7 AND #2	5,021
9.	#8 OR #6	5,040
10.	#5 OR #9	96,665
11.	nivolumab OR "Nivolumab"[Mesh] OR Opdivo OR "ONO-4538" OR "ONO 4538" OR "ONO4538" OR "MDX-1106" OR "MDX 1106" OR "MDX1106" OR "BMS-936558" OR "BMS 936558" OR "BMS936558"	8,077
12.	#10 AND #11	209

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Esophageal.mp or Esophageal.af or Esophageal/ or Esophagus.mp or esophagus.af or esophagus/ or Esophagogastric.mp or esophagogastric.af or esophagogastric/ or Oesophagus.mp or oesophagus.af or oesophagus/ or Oesophageal.mp or oesophageal.af or oesophageal/ or Oesophagogastric.mp or oesophagogastric.af or oesophagogastric/	294755
2.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/ or cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/ or tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/ or neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	6533745
3.	1 and 2	142844
4.	"Esophageal Neoplasms"/ or "Esophageal Neoplasms".mp or "Esophageal Neoplasms".af	11224
5.	3 or 4	142844
6.	"Gastroesophageal junction cancer".mp or "Gastroesophageal junction cancer".af or "Gastroesophageal junction cancer"/ or "gastro-esophageal junction cancer".mp. or "gastro-esophageal junction cancer".af. or "gastro-esophageal junction cancer"/ or "GEJ cancer".mp. or "GEJ cancer".af. or "GEJ cancer"/ or "EC/GEJC".mp. or "EC/GEJC".af. or "EC/GEJC"/	1215
7.	"gastroesophageal junction".mp. or "gastroesophageal junction".af. or "gastroesophageal junction"/ or "gastric/gastroesophageal junction".mp. or "gastric/gastroesophageal junction".af. or "gastric/gastroesophageal junction"/ or "Esophagogastric Junction".mp or "Esophagogastric Junction".af or "Esophagogastric Junction"/ or "GEJ".mp. or "GEJ".af. or "GEJ"/ or "G/GEJ".mp. or "G/GEJ".af. or "G/GEJ"/	14001
8.	7 and 2	8657
9.	8 or 6	8690
10.	5 or 9	144341
11.	Nivolumab.mp. or Nivolumab.af or Nivolumab/ or Opdivo.mp. or Opdivo.af or Opdivo/ or ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/ or "ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/ or ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/ or "MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/ or "MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/ or MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/ or "BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/ or "BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/ or BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	29827
12.	10 and 11	1072

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Esophageal.mp or Esophageal.af or Esophageal/ or Esophagus.mp or esophagus.af or esophagus/ or Esophagogastric.mp or esophagogastric.af or esophagogastric/ or Oesophagus.mp or oesophagus.af or oesophagus/ or Oesophageal.mp or oesophageal.af or oesophageal/ or Oesophagogastric.mp or oesophagogastric.af or oesophagogastric/	16740
2.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/ or cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/ or tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/ or neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	260572
3.	1 and 2	7461
4.	"Esophageal Neoplasms"/ or "Esophageal Neoplasms".mp or "Esophageal Neoplasms".af	1814

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	3 or 4	7461
6.	"Gastroesophageal junction cancer".mp or "Gastroesophageal junction cancer".af or "Gastroesophageal junction cancer"/ or "gastro-esophageal junction cancer".mp. or "gastro-esophageal junction cancer".af. or "gastro-esophageal junction cancer"/ or "GEJ cancer".mp. or "GEJ cancer".af. or "GEJ cancer"/ or "EC/GEJC".mp. or "EC/GEJC".af. or "EC/GEJC"/	322
7.	"gastroesophageal junction".mp. or "gastroesophageal junction".af. or "gastroesophageal junction"/ or "gastric/gastroesophageal junction".mp. or "gastric/gastroesophageal junction".af. or "gastric/gastroesophageal junction"/ or "Esophagogastric Junction".mp or "Esophagogastric Junction".af or "Esophagogastric Junction"/ or "GEJ".mp. or "GEJ".af. or "GEJ"/ or "G/GEJ".mp. or "G/GEJ".af. or "G/GEJ"/	1662
8.	7 and 2	1251
9.	8 or 6	1256
10.	5 or 9	7881
11.	Nivolumab.mp. or Nivolumab.af or Nivolumab/ or Opdivo.mp. or Opdivo.af or Opdivo/ or ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/ or "ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/ or ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/ or "MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/ or "MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/ or MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/ or "BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/ or "BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/ or BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	2457
12.	10 and 11	146

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – 1 linia leczenia ESCC

Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	846
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	5,041
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	846
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	11,413
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	11,413
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	633
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	57
8.	"ESCC"	7,732
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12,727
10.	"Esophageal Squamous Cell"	12,166
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	946
12.	"esophageal cancer"	23,801
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	56,155
14.	"esophageal"	155,856

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	156,011
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,094,207
17.	(cancer) OR (cancers)	4,616,330
18.	(tumor) OR (tumors)	4,503,339
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,761,688
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	5,225,654
21.	#15 AND #20	79,398
22.	#9 OR #21	79,572
23.	nivolumab	8,051
24.	"Nivolumab"[Mesh]	4,316
25.	Opdivo	8,057
26.	"ONO-4538"	20
27.	"ONO 4538"	20
28.	"ONO4538"	4
29.	"MDX-1106"	5
30.	"MDX 1106"	5
31.	"MDX1106"	5
32.	"BMS-936558"	24
33.	"BMS 936558"	24
34.	"BMS936558"	19
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	8,051
36.	#22 AND #35	148

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	1022
2.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.af.	1023
3.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
4.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	20321
5.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af.	20332
6.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
7.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.mp	1022

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.af.	1023
9.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma/	17222
10.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp.	20321
11.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	20332
12.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
13.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.mp.	20321
14.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.af	20332
15.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma/	17222
16.	Esophageal Squamous Cell Cancer.mp.	949
17.	Esophageal Squamous Cell Cancer.af	949
18.	Esophageal Squamous Cell Cancer/	11
19.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.mp.	75
20.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.af	75
21.	Oesophageal Squamous Cell Cancer/	0
22.	ESCC.mp.	10197
23.	ESCC.af	10219
24.	ESCC/	603
25.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	21409
26.	Esophageal Squamous Cell.mp.	21041
27.	Esophageal Squamous Cell.af.	21053
28.	Esophageal Squamous Cell/	1
29.	Oesophageal Squamous Cell.mp.	1149
30.	Oesophageal Squamous Cell.af.	1150
31.	Oesophageal Squamous Cell/	0
32.	esophageal cancer.mp.	34696
33.	esophageal cancer.af	35532
34.	esophageal cancer/	40666
35.	Esophageal Neoplasms.mp.	3145
36.	Esophageal Neoplasms.af	3146
37.	Esophageal Neoplasms/	9287
38.	esophageal.mp.	164078
39.	esophageal.af	166159

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
40.	Esophageal/	0
41.	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	185486
42.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/	1301991
43.	cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/	5293155
44.	tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/	3438632
45.	neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	863047
46.	42 or 43 or 44 or 45	6529201
47.	#41 AND #46	106428
48.	#25 OR #47	106666
49.	Nivolumab.mp.	29699
50.	Nivolumab.af	29707
51.	Nivolumab/	28491
52.	Opdivo.mp.	875
53.	Opdivo.af	876
54.	Opdivo/	19487
55.	ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/	28440
56.	"ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/	28440
57.	ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/	28491
58.	"MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/	25247
59.	"MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/	25247
60.	MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/	28491
61.	"BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/	26716
62.	"BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/	26716
63.	BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	28491
64.	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63	29816
65.	#48 AND #64	850

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid (badania pierwotne i wtórne) –pierwsza linia leczenia ESCC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	56
2.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.af	64
3.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma/	146

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	838
5.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	848
6.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	146
7.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.mp	56
8.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.af	64
9.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma/	146
10.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	838
11.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	848
12.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	146
13.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.mp	838
14.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.af	848
15.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma/	146
16.	Esophageal Squamous Cell Cancer.mp	60
17.	Esophageal Squamous Cell Cancer.af	65
18.	Esophageal Squamous Cell Cancer/	0
19.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.mp	11
20.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.af	13
21.	Oesophageal Squamous Cell Cancer/	0
22.	ESCC.mp	375
23.	ESCC.af	378
24.	ESCC/	0
25.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	921
26.	Esophageal Squamous Cell.mp	875
27.	Esophageal Squamous Cell.af	886
28.	Esophageal Squamous Cell/	146
29.	Oesophageal Squamous Cell.mp	66
30.	Oesophageal Squamous Cell.af	75
31.	Oesophageal Squamous Cell/	146
32.	esophageal cancer.mp	2506
33.	esophageal cancer.af	2559
34.	esophageal cancer/	1764
35.	Esophageal Neoplasms.mp	1835

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
36.	Esophageal Neoplasms.af	1835
37.	Esophageal Neoplasms/	1764
38.	esophageal.mp	11322
39.	esophageal.af	11483
40.	Esophageal/	0
41.	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	11494
42.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/	51103
43.	cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/	202437
44.	tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/	84854
45.	neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	106502
46.	42 or 43 or 44 or 45	260572
47.	41 and 46	5400
48.	25 or 47	5429
49.	Nivolumab.mp	2482
50.	Nivolumab.af	2491
51.	Nivolumab/	582
52.	Opdivo.mp	138
53.	Opdivo.af	138
54.	Opdivo/	582
55.	ONO-4538.mp or ONO-4538.af or ONO-4538/	646
56.	"ONO 4538".mp or "ONO 4538".af or "ONO 4538"/	646
57.	ONO4538.mp or ONO4538.af or ONO4538/	582
58.	"MDX-1106".mp or "MDX-1106".af or "MDX-1106"/	596
59.	"MDX 1106".mp or "MDX 1106".af or "MDX 1106"/	596
60.	MDX1106.mp or MDX1106.af or MDX1106/	609
61.	"BMS-936558".mp or "BMS-936558".af or "BMS-936558"/	720
62.	"BMS 936558".mp or "BMS 936558".af or "BMS 936558"/	720
63.	BMS936558.mp or BMS936558.af or BMS936558/	629
64.	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63	2500
65.	48 and 64	92

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

5.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – analizy ekonomiczne, terapia adjuwantowa

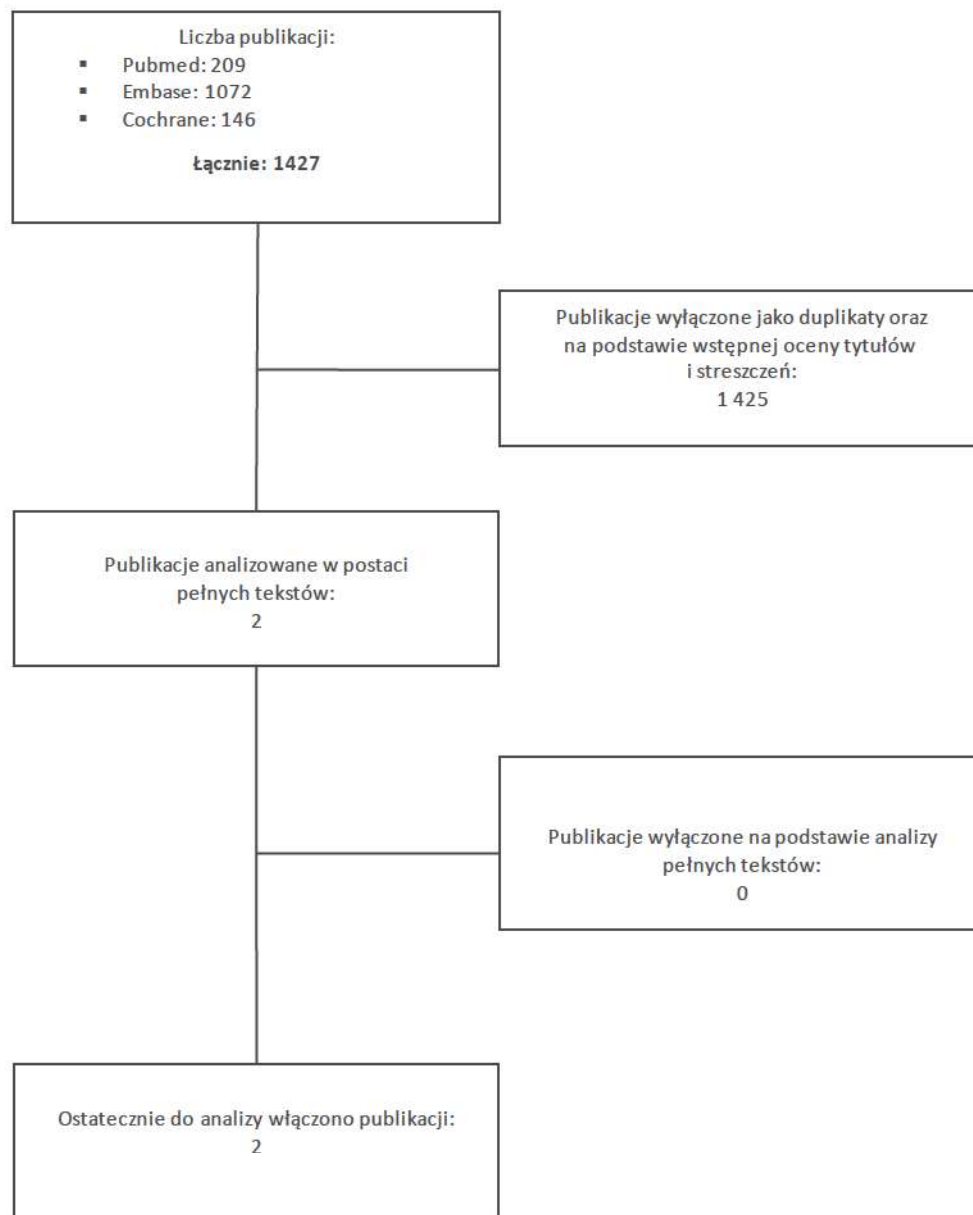


Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – analizy ekonomiczne, terapia pierwszej linii



5.1.1. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery analizy ekonomiczne, w których oceniano technologię wnioskowaną w populacji wskazanej we wniosku.

Poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz.

Tabela 86. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
Amadi 2022 [5] (abstrakt)	
<i>Amadi, A., Toor, K., Keeney, E., Thom, H., Singh, P., Kim, I. and Venkatachalam, M. POSB38 Developing a Cost-Effectiveness Analysis for Nivolumab for the Adjuvant Treatment of Patients with Resected Esophageal Cancer (EC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) in the Absence of Overall Survival Data. Value in health. 2022. Vol.25(1):S67-p.</i>	
Interwencje	Nivolumab vs placebo
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym EC/GEJC
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 30 lat, NA
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj Perspektywa	Kanada, NA
Amadi 2022 [6]	
<i>Amadi, A., Toor, K., Keeney, E., Thom, H., Singh, P., Kim, I. and Mameri, E. POSA39 Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab for the Adjuvant Treatment of Patients with Resected Esophageal Cancer (EC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) in Canada. Value in Health. 2022. 25(1 Supplement)(S40.</i>	
Interwencje	Nivolumab vs placebo
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym EC/GEJC (leczenie adjuwantowe)
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 30 lat, NA
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj Perspektywa	Kanada, NA
Wyniki i wnioski	ICUR: \$42,733/QALY Nivolumab jest efektywną kosztowo opcją w leczeniu adjuwantowym dla pacjentów z EC lub GEJC w Kanadzie
Wyniki i wnioski	ICUR: \$42,733/QALY w leczeniu adjuwantowym EC i GEJC dla modelu 3 stanowego oraz \$42,920/QALY dla modelu 4 stanowego ICUR: \$45,961/QALY w zaawansowanym EC/GEJC
Jiang 2022 [27]	
<i>Jiang, Y., Li, Y. and Wang, L. X. W. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma. International journal of clinical pharmacy. 2022. Vol.44(2):499-506p.</i>	
Interwencje	Nivolumab + chemoterapia (ST) vs standardowa chemioterapia (ST)
Populacja	zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka, rak połączenia żołądkowo-przełykowego i gruczolakorak przełyku (GC/GEJC/EAC)
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 10 lat, NA
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj Perspektywa	Chiny, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	ICER: \$191,266/QALY Dodanie niwolumabu nie jest opłacalne w przypadku nieresekcyjnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJC/EAC w obecnych warunkach chirurgicznej opieki zdrowotnej.

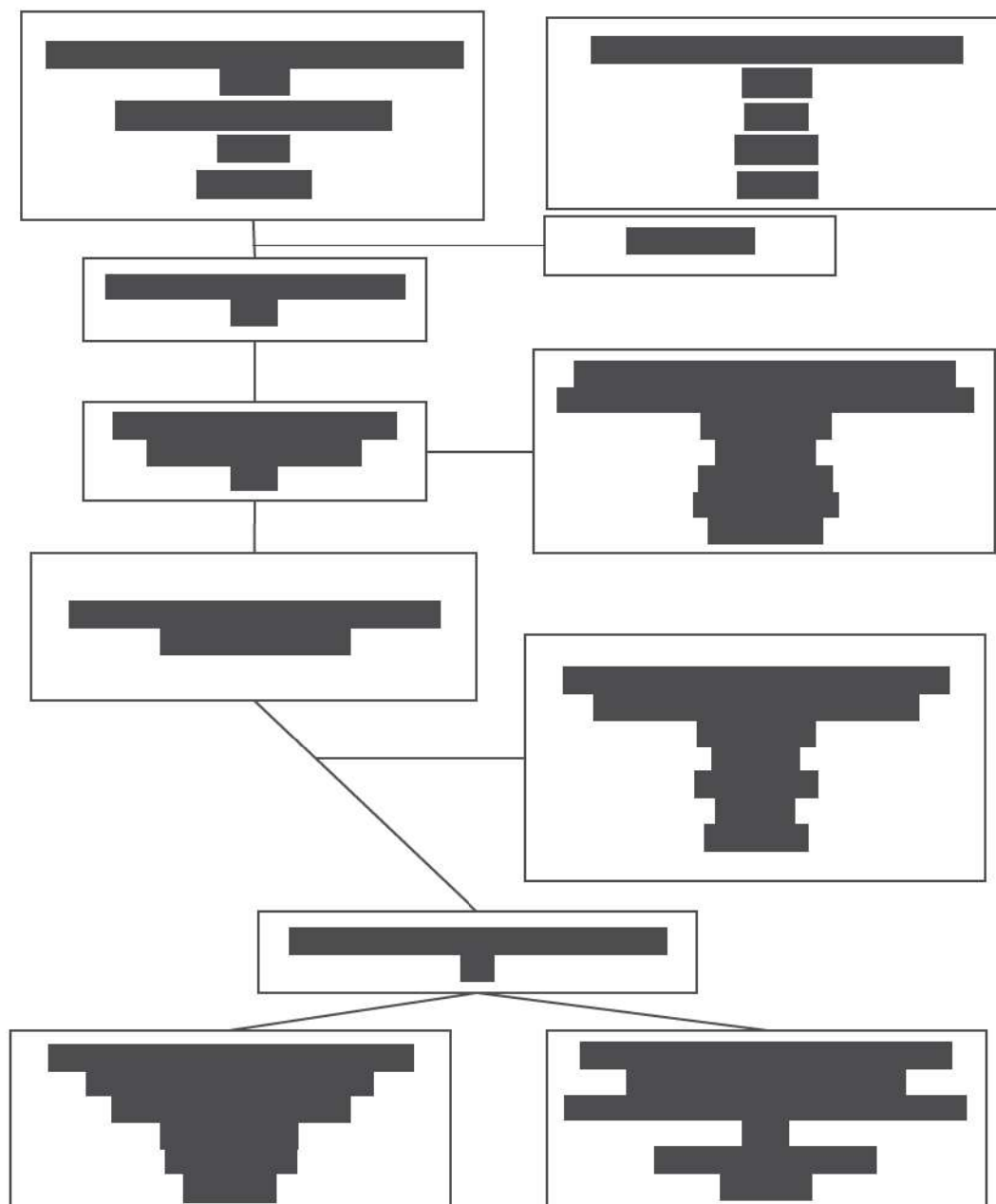
Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
	<i>Shu 2022 [55]</i>
	Shu, Y., Ding, Y. and Zhang, Q. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophagel Adenocarcinoma in China. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2022. 12 (no pagination)(http://www.frontiersin.org/Oncology/about)
Interwencje	Nivolumab + chemoterapia (ST) vs standardowa chemioterapia (ST)
Populacja	zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka, rak połączenia żołądkowo-przełykowego i gruczolakorak przełyku (GC/GEJC/EAC)
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 10 lat, NA
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj Perspektywa	Chiny, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	ICER: \$278,658.71/QALY Dodanie niwolumabu nie jest opłacalne w przypadku nieresekcyjnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJC/EAC w obecnych warunkach chińskiej opieki zdrowotnej. Obniżenie ceny niwolumabu może poprawić jego opłacalność



5.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – użyteczności



5.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 2 analizy spełniające kryteria włączenia. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych publikacji.

Tabela 88. Charakterystyka badań do oceny jakości życia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Autor, rok, interwencja, komparator	Populacja, odpowiedź na leczenie	Metoda pomiaru jakości życia, metoda rekrutacji pacjentów	Średni wynik w baseline	Średnia poprawa wyniku od baseline (SD)
<p>Bulamu 2021 [10]</p> <p>Suplement żywieniowy lub standardowe żywienie bez dodatku immunoskładników odżywczych; (1) przed, ale nie po; (2) po, ale nie przed; (3) zarówno przed, jak i po; oraz (4) brak przed lub po wycięciu przełyku.</p>	<p>Pacjenci z rakiem przełyku poddawani wycięciu przełyku (EC)</p>	<p>Jakość życia oceniono przy pomocy za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L 7 dni przed wycięciem przełyku oraz 42 dni po wycięciu przełyku. QLQ-C30 zostało zmapowane na QLQ-C10D any wygenerować użyteczności.</p> <p>Losowa próba z badania randomizowanego z próbą kontrolną.</p>	<p>Średnia przed operacją (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC SC: 84,3 (13,1) • EQ-5D-3L: 0,85 (0,15) • QLU-C10D: 0,81 (0,16) 	<p>Średnia po operacji (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC SC: 62,5 (17,9) • EQ-5D-3L: 0,69 (0,16) • QLU-C10D: 0,52 (0,22) <p>Różnica średnich (95%CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC SC: 21,6 (18,9-22,4) • EQ-5D-3L: 0,16 (0,13-0,19) • QLU-C10D: 0,29 (0,26-0,32)
<p>Van Cutsem 2021 [61]</p> <p>Niwolumab (leczenie adiuwantowe), placebo</p>	<p>Pacjenci z wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p>Odpowiedź na poziomie $\geq 95\%$ w baseline</p> <p>~90% po 12 miesiącach terapii</p>	<p>Pomiar jakości życia za pomocą kwestionariuszy FACT-E i EQ-5D-3L przeprowadzono w baseline a następnie co 4 tygodnie podczas 12 miesięcy leczenia i w czasie obserwacji po leczeniu (do 2 lat po podaniu ostatniej dawki).</p>	<p>FACT-E: średnia (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab: 133,40 (20,97) • Placebo: 134,03 (20,40) <p>FACT-E oesophageal cancer subscale: średnia (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab: 50,2 (9,3) • Placebo: 50,1 (8,9) <p>EQ-5D VAS: średnia (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab: 70,4 (22,3) • Placebo: 69,1 (24,1) <p>EQ-5D Utility Index: średnia (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab: 0,820 (0,179) • Placebo: 0,831 (0,163) 	<p>W analizie opisowej wykazano trend wzrostowy wyników pomiarów jakości życia przy pomocy FACT-E i EQ-5D w okresie od baseline do 49 tygodnia w większości punktów w czasie zarówno dla niwolumabu i placebo.</p>

5.3. Wyszukiwanie użyteczności: leczenie pierwszej linii ESCC

5.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

W przeglądzie systematycznym użyteczności wyszukiwano publikacje dostępne w postaci pełnych tekstów, zawierających użyteczności u chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) przed progresją choroby i po progresji choroby (stany w modelu to: choroba przed progresją, choroba po progresji, zgon). Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia.

Diagram 4 (str. 137) przedstawia zapis wyników wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie odnaleziono 5 publikacji których opis przedstawia Tabela 91 (str. 138).

Tabela 89. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	856
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	5 191
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	856
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	11 648
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	11 648
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	641
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	57
8.	"ESCC"	7 917
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12 978
10.	"Esophageal Squamous Cell"	12 401
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	956
12.	"esophageal cancer"	24 106
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	56 547
14.	"esophageal"	157 039
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	157 195
16.	(carcinomas) OR (carcinomas)	1 102 418
17.	(cancer) OR (cancers)	4 656 214
18.	(tumor) OR (tumors)	4 537 290
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3 787 673
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	5 270 416
21.	#15 AND #20	80 151

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#9 OR #21	80 332
23.	(utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	63 760
24.	#22 AND #23	367

Wyszukiwanie przeprowadzono 18.07.2022 r.

Tabela 90. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

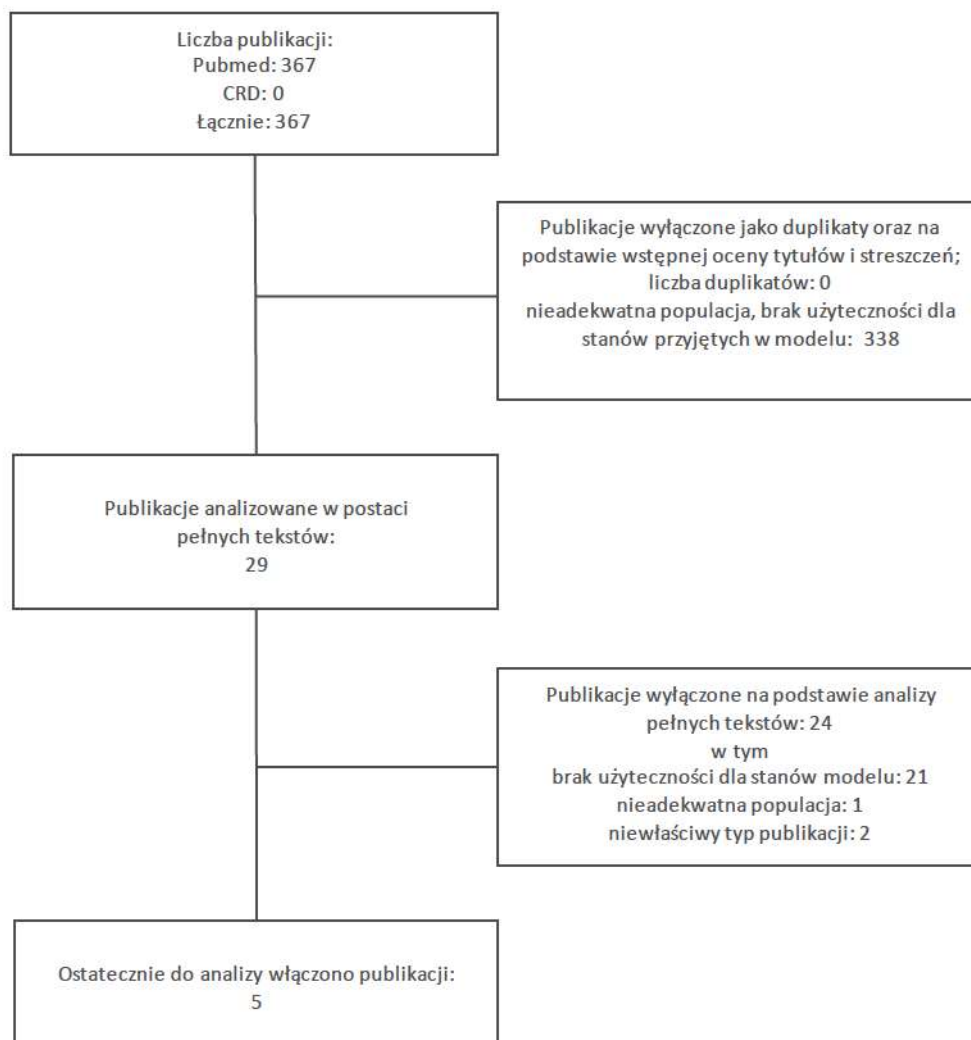
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR Esophageal Squamous Cell Carcinoma EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	0
2	(Esophageal Squamous Cell Carcinoma) IN DARE NHSEED HTA	16
3	(ESCC) IN DARE NHSEED HTA	1
4	#1 OR #2 OR #3	16
5	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")) IN DARE NHSEED HTA	5 849
6	#4 AND #5	0

Wyszukiwanie przeprowadzono 18.07.2022 r.

5.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – użyteczności



5.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 91. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
<i>Doherty_2018</i> [19]	Ocena użyteczności stanów zdrowia w grupie pacjentów z rakiem przełyku leczonych w trybie ambulatoryjnym i porównanie ich z wynikami dla różnych stadiów choroby i różnych trybów leczenia	Podczas pierwszej i kolejnych wizyt pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie następujących kwestionariuszy: EuroQoL EQ-5D-3L, FACT-E, pojedyncze pytanie oceniające czynnościowe następstwa dysfagii oraz skali oceny sprawności opartej na skali ECOG.	199 pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem przełyku lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (Siewert I/II) w dowolnym stopniu zaawansowania. Kryterium włączenia był wiek powyżej 18 r. z Piaskonablonkowy rak przełyku: 29% Kraj przeprowadzenia badania: Kanada	Średnie (SD) użyteczności EQ-5D: Wszystkie stopnie zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Przed leczeniem: 0,78 (0,15) • Podczas chemio-radioterapii: 0,78 (0,14) • Po leczeniu: 0,75 (0,16) • Obserwacja: 0,80 (0,21) • Progresa: 0,78 (0,20) • Chemioterapia paliatywna: 0,74 (0,19) I stopień zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Przed leczeniem: 0,71 • Podczas chemio-radioterapii: 0,71 • Po leczeniu: 0,94 (0,10) • Obserwacja: 0,87 (0,15) II/III stopień zaawansowania <ul style="list-style-type: none"> • Przed leczeniem: 0,82 (0,13) • Podczas chemio-radioterapii: 0,78 (0,14) • Po leczeniu: 0,73 (0,13) • Obserwacja: 0,81 (0,17) IV stopień lub nawrotowy rak przełyku: <ul style="list-style-type: none"> • Przed leczeniem: 0,72 (0,18) • Chemioterapia paliatywna: 0,74 (0,19)
<i>Liu_2018</i> [37]	Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oraz użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów po leczeniu raka przełyku w różnych stopniach zaawansowania.	Badanie obejmowało pacjentów leczonych w trybie szpitalnym z powodu raka przełyku lub ciężkiej dysplazji przełyku, wypisanych co najmniej rok przed rozpoczęciem badania oraz grupę kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem została przeprowadzona za pomocą chińskiej wersji kwestionariusza EQ-5D-3L.	1456 pacjentów z rakiem przełyku (w tym 257 z ciężką dysplazją) leczonych w trybie szpitalnym i wypisanych co najmniej rok przed rozpoczęciem badania oraz 2179 osób w grupie kontrolnej. Kraj przeprowadzenia badania: Chiny	Średnie użyteczności (SD): <ul style="list-style-type: none"> • Rak przełyku: 0,81 (0,24) • Ciężka dysplazja przełyku: 0,90 (0,16) • Rak przełyku w I stopniu zaawansowania: 0,82 (0,23) • Rak przełyku w II stopniu zaawansowania: 0,81 (0,21) • Rak przełyku w III stopniu zaawansowania: 0,80 (0,24) • Rak przełyku w IV stopniu zaawansowania: 0,66 (0,34)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)																														
McNamee_2004 [40]	Ocena wykonalności zastosowania metod <i>chained time trade-off</i> oraz <i>Standard Gamble</i> do pomiaru użyteczności związanych ze zdrowiem i leczeniem raka przełyku oraz porównanie wyników uzyskanych za pomocą obu metod	Przeprowadzono wywiady z pacjentami zidentyfikowanymi w bazie danych, którzy spełniali następujące kryteria włączenia: wcześniej sze leczenie z powodu histologicznie potwierdzonego gruczolaka rak lub płaskonabłonkowego raka przełyku, dysfagia, operacja z intencją wyleczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, brak objawów wznowy. Na podstawie danych z wywiadów oraz doświadczeń klinicystów opracowano 5 stanów zdrowia odzwierciedlających 5 stopni nieoperacyjnego rak przełyku od łagodnego (stopień 1) do ciężkiego (stopień 5).	56 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie z intencją wyleczenia. Kraj przeprowadzenia badania: Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> Grupa kontrolna: 0,96 (0,09) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan zdrowia</th> <th>TTO średnia (SD)</th> <th>SG średnia (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.66 (0.50, 0.81)</td> <td>0.78 (0.66, 0.89)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.45 (0.31, 0.60)</td> <td>0.49 (0.35, 0.63)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.35 (0.21, 0.50)</td> <td>0.27 (0.15, 0.40)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.25 (0.13, 0.38)</td> <td>0.20 (0.08, 0.31)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0.08 (0.00, 0.17)</td> <td>0.08 (0.00, 0.17)</td> </tr> <tr> <td>Leczenie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0.64 (0.50, 0.78)</td> <td>0.60 (0.47, 0.74)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.54 (0.40, 0.69)</td> <td>0.61 (0.48, 0.74)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.62 (0.50, 0.76)</td> <td>0.59 (0.45, 0.74)</td> </tr> </tbody> </table>	Stan zdrowia	TTO średnia (SD)	SG średnia (SD)	1	0.66 (0.50, 0.81)	0.78 (0.66, 0.89)	2	0.45 (0.31, 0.60)	0.49 (0.35, 0.63)	3	0.35 (0.21, 0.50)	0.27 (0.15, 0.40)	4	0.25 (0.13, 0.38)	0.20 (0.08, 0.31)	5	0.08 (0.00, 0.17)	0.08 (0.00, 0.17)	Leczenie			1	0.64 (0.50, 0.78)	0.60 (0.47, 0.74)	2	0.54 (0.40, 0.69)	0.61 (0.48, 0.74)	3	0.62 (0.50, 0.76)	0.59 (0.45, 0.74)
Stan zdrowia	TTO średnia (SD)	SG średnia (SD)																																
1	0.66 (0.50, 0.81)	0.78 (0.66, 0.89)																																
2	0.45 (0.31, 0.60)	0.49 (0.35, 0.63)																																
3	0.35 (0.21, 0.50)	0.27 (0.15, 0.40)																																
4	0.25 (0.13, 0.38)	0.20 (0.08, 0.31)																																
5	0.08 (0.00, 0.17)	0.08 (0.00, 0.17)																																
Leczenie																																		
1	0.64 (0.50, 0.78)	0.60 (0.47, 0.74)																																
2	0.54 (0.40, 0.69)	0.61 (0.48, 0.74)																																
3	0.62 (0.50, 0.76)	0.59 (0.45, 0.74)																																
Wang_2020 [62]	Pozyskanie zestawu użyteczności związanych ze stanami zdrowia u pacjentów z rakiem przełyku oraz zmianami przedrakowymi w Chinach oraz zbadanie czynników wpływających na jakość życia związaną ze zdrowiem.	Przeprowadzono wielośrodkowe badanie przekrojowe. Jakość życia oceniono z wykorzystaniem narzędzia EQ-5D-3L. Do badania włączono pacjentów w wieku 40-69 lat w momencie postawienia pierwszej diagnozy raka przełyku lub zmian przedrakowych	2090 pacjentów z rakiem przełyku. 156 pacjentów ze zmianami przedrakowymi. Płaskonabłonkowy rak przełyku: 1417 pacjentów. Kraj przeprowadzenia badania: Chiny	<p>Średni wynik EQ-5D dla pacjentów z rakiem przełyku (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Płaskonabłonkowy rak przełyku: 0,737 (0,72-0,75) Leczenie chirurgiczne: 0,661 (0,64-0,68) Leczenie objawowe: 0,734 (0,70-0,77) Radioterapia: 0,791 (0,77-0,81) Chemioterapia: 0,821 (0,80-0,84) Leczenie chirurgiczne oraz późniejsza chemioterapia: 0,746 (0,71-0,78) Chemioterapia neoadjuwantowa i późniejszy zabieg chirurgiczny: 0,792 (0,74-0,84) Jednoczesna chemo-radioterapia: 0,798 (0,77-0,83) Inne rodzaje leczenia: 0,804 (0,73-0,88) Przed leczeniem: 0,813 (0,79-0,84) W trakcie leczenia: 0,738 (0,73-0,75) Po leczeniu: 0,736 (0,71-0,76) Follow-up: 0,720 (0,67-0,77) 																														

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)				
				Stożenie użyteczności (SD, 95% CI)	VAS	TTO	EO5D	Stożenie dysfagii
Wildi_2004 [63]	Określenie indywidualnych preferencji dotyczących leczenia paliatywnego dysfagii związanej ze złośliwymi nowotworami przełyku przy pomocy użyteczności stanów zdrowia.	Użyte czności zostały oszacowane z wykorzystaniem metod <i>time-trade-off</i> , wizualnej skali analogowej (VAS) oraz EQ-5D. Do badania włączono pacjentów powyżej 18 r. ż. Z histologicznie potwierdzonym, nowo- rozpoznany gruczolakorakiem lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Pacjenci leczeni wcześniej chirurgicznie lub chemioterapią byli włączani w przypadku wznowy guza lub braku leczenia z intencją wyleczenia.	50 pacjentów z rakiem przełyku. Kraj przeprowadzenia badania: USA	Średnie użyteczności (SD, 95% CI)				
				Stożenie SEER	VAS	TTO	EO5D	Stożenie dysfagii
				0	0,83 (0,18, 0,37- 1,30)	0,99 (0)	0,93 (0,12, 0,65- 1,20)	0
				1	0,56 (0,14, 0,47-0,65)	0,8 (0,3, 0,59-0,99)	0,6 (0,29, 0,41-0,80)	1
				2	0,57 (0,19, 0,49-0,66)	0,54 (0,39, 0,37- 0,70)	0,71 (0,21, 0,62- 0,80)	2
				3	0,58 (0,21, 0,44-0,72)	0,52 (0,31, 0,32-0,71)	0,69 (0,35, 0,47-0,91)	3
				4				4

5.4. Parametryczne krzywe przeżycia DFS (badanie CheckMate 577)

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie dopasowania modeli do danych źródłowych z badania CheckMate 577 w oparciu o kryterium AIC:

Tabela 92. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania CheckMate 577 – DFS (na podstawie wyników dostępnych w lutym 2021)

Rodzaj modelu	Nivolumab		Brak leczenia uzupełniającego	
	Rozkład	Kryterium Akaike	Rozkład	Kryterium Akaike
Weibull	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
Lognormal	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
Gamma	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
Logistic	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
Weibull	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
Lognormal	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
Gamma	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
Logistic	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7

Rodzaj modelu	Nivolumab		Brak leczenia uzupełniającego	
	Rozkład	Kryterium Akaike	Rozkład	Kryterium Akaike
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	14
Tabela 2. Wyniki badania CheckMate 577 – disease free survival.....	25
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu.....	25
Tabela 4. Walidacja wyników modelu dla DFS: brak leczenia uzupełniającego.....	28
Tabela 5. Walidacja wyników modelu dla DFS: niwolumab.....	28
Tabela 6. Zestawienie źródeł danych dla przeżycia po nawrocie choroby.....	30
Tabela 7. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	32
Tabela 8. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab.....	33
Tabela 9. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS.....	34
Tabela 10. Dawkowanie niwolumabu.....	34
Tabela 11. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym.....	34
Tabela 12. Wielkość ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym.....	36
Tabela 13. Porównanie diagnostyki w istniejącym i projektowanym programie lekowym B.58.....	36
Tabela 14. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych.....	37
Tabela 15. Leczenie po wznowie choroby.....	38
Tabela 16. Chemioterapia po nawrocie choroby: udziały w rynku poszczególnych schematów.....	38
Tabela 17. Koszty jednostkowe chemioterapii.....	39
Tabela 18. Dawkowanie chemioterapii: leczenie po nawrocie choroby.....	40
Tabela 19. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii.....	41
Tabela 20. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii.....	41
Tabela 21. Dawkowanie chemioterapii w chemioradioterapii paliatywnej.....	42
Tabela 22. Użyteczności – stany zdrowotne modelu.....	43
Tabela 23. Disutilities – zdarzenia niepożądane.....	43
Tabela 24. Użyteczności z literatury przyjęte w analizie wrażliwości.....	44
Tabela 25. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości.....	45
Tabela 26. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	47
Tabela 27. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	49
Tabela 28. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia.....	49
Tabela 29. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	50
Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS, analiza podstawowa.....	50
Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa.....	51
Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS.....	52
Tabela 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS.....	54
Tabela 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS.....	56
Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	58
Tabela 36. Wyniki badania CheckMate 648 – OS, PFS.....	73
Tabela 37. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu.....	74

Tabela 38. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych PFS	75
Tabela 39. Najlepsze dopasowania krzywych PFS i uzasadnienie wyboru metody użytej w modelu	77
Tabela 40. Ekstrapolacja PFS – porównanie wyników uzyskanych dla przyjętych krzywych z danymi z badania CheckMate 648	77
Tabela 41. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych OS	78
Tabela 42. Najlepsze dopasowania krzywych OS i uzasadnienie wyboru metody użytej w modelu.....	79
Tabela 43. Ekstrapolacja OS – porównanie wyników uzyskanych dla przyjętych krzywych z danymi z badania CheckMate 648	79
Tabela 44. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu	81
Tabela 45. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab.....	83
Tabela 46. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS.....	83
Tabela 47. Dawkowanie niwolumabu: leczenie pierwszej linii ESCC.....	84
Tabela 48. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab.....	84
Tabela 49. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających ipilimumab z uwzględnieniem RSS	85
Tabela 50. Dawkowanie ipilimumabu: leczenie pierwszej linii ESCC	85
Tabela 51. Koszty jednostkowe chemioterapii	86
Tabela 52. Dawkowanie chemioterapii	86
Tabela 53. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym	87
Tabela 54. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii	87
Tabela 55. Wielkość ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym	88
Tabela 56. Porównanie diagnostyki w istniejącym i projektowanym programie lekowym B.58	89
Tabela 57. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii	89
Tabela 58. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych	90
Tabela 59. Leczenie systemowe (chemioterapia) po progresji choroby.....	90
Tabela 60. Chemioterapia drugiej linii ESCC (wyniki badania ankietowego [32])	91
Tabela 61. Chemioterapia drugiej linii ESCC: udziały poszczególnych substancji czynnych.....	91
Tabela 62. Udziały poszczególnych substancji czynnych w drugiej linii ESCC – ramię komparatora.....	92
Tabela 63. Zestawienie wartości użyteczności	93
Tabela 64. Disutilities – zdarzenia niepożądane	93
Tabela 65. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	96
Tabela 66. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	98
Tabela 67. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	99
Tabela 68. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia	99
Tabela 69. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	100
Tabela 70. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant z RSS, analiza podstawowa	101
Tabela 71. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant bez RSS, analiza podstawowa	101
Tabela 72. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie niwolumab+ ipilimumab vs chemioterapia wariant z RSS, analiza podstawowa	102
Tabela 73. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie niwolumab+ ipilimumab vs chemioterapia wariant bez RSS, analiza podstawowa	102

Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant z uwzględnieniem RSS.....	104
Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+chemioterapia vs chemioterapia wariant bez uwzględnienia RSS.....	105
Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia wariant z uwzględnieniem RSS.....	106
Tabela 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia wariant bez uwzględnienia RSS.....	108
Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS.....	111
Tabela 79. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	113
Tabela 80. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo jelitowego (niwolumab)	119
Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo jelitowego (niwolumab)	120
Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo jelitowego (niwolumab)	120
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC.....	121
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC.....	122
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC.....	124
Tabela 86. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	129
Tabela 87. Daty wykonania przeglądu w bazach danych	131
Tabela 88. Charakterystyka badań do oceny jakości życia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	134
Tabela 89. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed	135
Tabela 90. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD	136
Tabela 91. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego	138
Tabela 92. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania CheckMate 577 – DFS (na podstawie wyników dostępnych w lutym 2021).....	141

7. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego.....	21
Wykres 2. Hazard DFS (niwolumab, brak leczenia uzupełniającego) w porównaniu z hazardem zgonu w populacji ogólnej..	21
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS i TTR w populacji ITT z badania CheckMate 577 (czas odcięcia danych: luty 2021).....	26
Wykres 4. DFS i TTD z badania CheckMate 577 (dane z lipca 2020)	29
Wykres 5. Przeżycie po nawrocie choroby (IKNL) – krótki okres.....	30
Wykres 6. Przeżycie po nawrocie choroby (IKNL) – długi okres	30
Wykres 7. Przeżycie po nawrocie choroby (próby kliniczne w 1 linii przerzutowego raka przełyku) – krótki okres.....	31
Wykres 8. Przeżycie po nawrocie choroby (próby kliniczne w 1 linii przerzutowego raka przełyku) – długi okres	31
Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS.....	57
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS.....	57
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:krzywa akceptowalności, wariant z RSS	58
Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS	59
Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS.....	59
Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:krzywa akceptowalności, wariant bez RSS.....	60
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS.....	112
Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS.....	112
Wykres 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:krzywa akceptowalności, wariant z RSS	113
Wykres 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS	114
Wykres 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS.....	114
Wykres 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:krzywa akceptowalności, wariant bez RSS.....	115

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa sierpień 2016.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Karboplatyna w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych opisanych kodami ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszną część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku. Raport Nr AOTM_RK_434_7/2014.
3. Ajani J, Leung L, Singh P et al. Disease-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in adults with resectable esophageal or gastroesophageal junction cancer: A correlation metaanalysis. *Eur J Cancer*. 2022 Jul;170:119-130.
4. Alnaji RM DW, Gabriel E, et al. . Pathologic Complete Response Is an Independent Predictor of Improved Survival Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. . *Gastrointest Surg*. 2016;20:1541.
5. Amadi, A., Toor, K., Keeney, E., Thom, H., Singh, P., Kim, I. and Venkatachalam, M. POSB38 Developing a Cost-Effectiveness Analysis for Nivolumab for the Adjuvant Treatment of Patients with Resected Esophageal Cancer (EC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) in the Absence of Overall Survival Data. *Value in health*. 2022. Vol.25(1):S67-p.
6. Amadi, A., Toor, K., Keeney, E., Thom, H., Singh, P., Kim, I. and Mameri, E. POSA39 Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab for the Adjuvant Treatment of Patients with Resected Esophageal Cancer (EC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) in Canada. *Value in Health*. 2022. 25(1 Supplement)(S40).
7. Arca E, Nientker I, Meesweg M, Systematic Literature Review of Economic Evidence for adjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. Pharmerit – an OPEN Health Company, June 10, 2022.
8. ASH: Alberta Health Service. Esophageal Cancer. Clinical Practice Guideline, June 2021, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> (data dostępu: 08.07.2022r.)
9. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7588-167-2021-zlc>
10. Bulamu NB, Vissapragada R, Chen G, Ratcliffe J, Mudge LA, Smithers BM, et al. Responsiveness and convergent validity of QLU-C10D and EQ-5D-3L in assessing short-term quality of life following esophagectomy. *Health and quality of life outcomes*. 2021;19(1):233.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 09.12.2019.
12. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02872116>.
13. Cooper J, Guo M, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer. Long-term follow-up of a Prospective Randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA*, May 5, 1999, vol 281, no 17.
14. Cost-effectiveness model comparing adjuvant Nivolumab or Watch and Wait in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer. Bristol Myers Squibb, April 2021.
15. Cost-effectiveness model for nivolumab in patients with advanced esophageal cancer. Developed by PrecisionHeor. Version 1.0 January 2022.
16. Cunningham D, Allum W, Stenning S et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
17. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2022. Praca nieopublikowana.
18. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca nieopublikowana.

19. Doherty MK, Leung Y, Su J, Naik H, Patel D, Eng L, Kong QQ, Mohsin F, Brown MC, Espin-Garcia O, Vennettili A, Renouf DJ, Faluyi OO, Knox JJ, MacKay H, Wong R, Howell D, Mittmann N, Darling GE, Cella D, Xu W, Liu G. Health utility scores from EQ-5D and health-related quality of life in patients with esophageal cancer: a real-world cross-sectional study. *Dis Esophagus*. 2018 Dec 1;31(12).
20. Doki Y, Ajani JA, Kato K. et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-62.
21. Excellence NfHaC. *Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy*. 2016.
22. Excellence NfHaC. *Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy*. 2016.
23. File BDo. Retrospective study of recurrence and progression in patients initially diagnosed with non-metastasized esophageal and gastric cancer in the Netherlands In:2020.
24. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
25. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M. et. al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health*, vol 13, no 2 (2010), 289-297.
26. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>
27. Jiang, Y., Li, Y. and Wang, L. X. W. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma. *International journal of clinical pharmacy*. 2022. Vol.44(2):499-506p.
28. Kato et al Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019.
29. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-203.
30. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-203.
31. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołokraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa, grudzień 2021.
32. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii raka przełyku oraz raka połączenia przełykowo-żołądkowego w Polsce, badanie ankietowe, kwiecień 2022.
33. Kowalczyk M, Piątek M, Imielska Zdunek D, Boratyn-Nowicka A. Oesophageal cancer — case report and literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 30–33.
34. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty>.
35. Kukar MA, RM. Jabi, F. Role of repeat 18-F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma *JAMA*. 2015;150(6):555-562.
36. Latimer N. *NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data*. . National Institute for Health and Clinical Excellence Decision Support Unit;2011
37. Liu Q, Zeng H, Xia R, Chen G, Liu S, Zhang Z, Liu Y, Guo G, Song G, Zhu Y, Wu X, Song B, Liao X, Chen Y, Wei W, Chen W, Zhuang G. Health-related quality of life of esophageal cancer patients in daily life after treatment: A multicenter cross-sectional study in China. *Cancer Med*. 2018 Nov;7(11):5803-5811. doi: 10.1002/cam4.1817. Epub 2018 Oct 22.
38. Lloyd AN, B; Narewska, J, Dewilde S, Watkin J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J cancer*. 2006;95(6):683-90.
39. MAHTA, Kyprolis® (krafilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018,

- [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilz_omib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilz_omib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf).
40. McNamee P, Glendinning S, Shenfine J, Steen N, Griffin SM, Bond J. Chained time trade-off and standard gamble methods. Applications in oesophageal cancer. *Eur J Health Econ.* 2004 Feb;5(1):81-6.
 41. Nafees B SM, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health State utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(84).
 42. Nafees B SM, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health State utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(84).
 43. Nafees BL, A; Dewilde, S; Rajan, N; Lorenzo, M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *J Clin Oncol.* 2017;13(5):195-203.
 44. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r.
 45. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
 46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 – February 11, 2022. NCCN.org.
 47. Oba K PX, Alberts S, et al. . Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. . *J Natl Cancer* 2013;105(21):1600.
 48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.
 49. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomosci-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>.
 50. Ohigashi, Y., Sho, M., Yamada, Y., Tsurui, Y., Hamada, K., Ikeda, N., Mizuno, T., Yoriki, R., Kashizuka, H., Yane, K., Tsushima, F., Otsuki, N., Yagita, H., Azuma, M., & Nakajima, Y. (2005). Clinical Significance of Programmed Death-1 Ligand-1 and Programmed Death-1 Ligand-2 Expression in Human Esophageal Cancer. *Clinical Cancer Research*, 11(8), 2947–2953. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1469>
 51. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, red. Potemski P, Polkowski W. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
 52. Projekt rozszerzenia programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.
 53. Ronellenfitsch U JK, Seide S, et al. . Disease-free survival as a surrogate for overall survival in neoadjuvant trials of gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data from randomised controlled trials. . *Eur J Cancer.* 2019;123(101):111.
 54. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobu medycznego które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 55. Shu, Y., Ding, Y. and Zhang, Q. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophagel Adenocarcinoma in China. *Frontiers in Oncology.* 2022. 12 (no pagination)(<http://www.frontiersin.org/Oncology/about>
 56. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021.
 57. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2022 Praca niepublikowana.

58. Sun, J.-M., Shen, L., Shah, M. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*, 2021, 398(10302), 759–771.
59. Tannock I, Steinar A, Arnold D, et al. Clinical trial endpoints Oncology/PRO: ESMO; 2015.
60. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
61. Van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, Kelly RJ, Moehler MH, Kuzdzal J, et al. Checkmate 577: Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (PTS) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3 SUPPL).
62. Wang Y, Shi J, Du L, Huang H, Wang L, Zhu J, Li H, Bai Y, Liao X, Mao A, Liu G, Ren J, Sun X, Gong J, Zhou Q, Mai L, Zhu L, Xing X, Liu Y, Ren Y, Song B, Lan L, Zhou J, Lou P, Sun X, Qi X, Wu S, Wei W, Zhang K, Dai M, Chen W, He J. Health-related quality of life in patients with esophageal cancer or precancerous lesions assessed by EQ-5D: A multicenter cross-sectional study. *Thorac Cancer*. 2020 Apr;11(4):1076-1089.
63. Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, Wallace MB. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1044-9.
64. Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
65. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
66. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].
67. Zarządzenie NR 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego [z późniejszymi zmianami, w tym zarządzeniem nr 160/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r.].
68. Zastosowanie nivolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu raka przełyku. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, maj 2022.
69. Zastosowanie nivolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu chorych na raka przełyku cz.2. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, czerwiec 2022.