

Produkt leczniczy Opdivo[®]
(niwolumab) w terapii raka przełyku
lub połączenia żołądkowo–
przełykowego – analiza wpływu na
system ochrony zdrowia

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2022 / styczeń 2023



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY	9
2. ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	10
2.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	10
2.1.1. Populacja.....	10
2.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).....	10
2.1.3. Perspektywa.....	11
2.1.4. Horyzont czasowy.....	11
2.1.5. Porównywane scenariusze.....	12
2.1.6. Forma przedstawienia wyników.....	12
2.1.7. Dyskontowanie.....	12
2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń.....	12
2.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	13
2.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
2.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii niwolumabem....	20
2.2.2.1. Zachorowania na raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego.....	20
2.2.2.2. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	23
2.2.2.3. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku.....	29
2.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	33
2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe.....	33
2.3. UDZIAŁY W RYNKU.....	34
2.3.1. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	34
2.3.1.1. Scenariusz istniejący.....	34
2.3.1.2. Scenariusz nowy	34
2.3.2. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku.....	35
2.3.2.1. Scenariusz istniejący.....	35
2.3.2.2. Scenariusz nowy	36
2.4. CZAS TERAPII	40
2.4.1. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	40
2.4.2. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku.....	41
2.5. KOSZTY.....	43
2.5.1. Koszty niwolumabu.....	43
2.5.2. Koszty na ramieniu braku leczenia uzupełniającego (rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego).....	45
2.5.3. Koszty ipilimumabu (I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku).....	45
2.5.4. Koszty chemioterapii (I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku).....	46
2.5.5. Koszty jednostkowe podania leków.....	49
2.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.....	51

2.5.7.	<i>Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii</i>	55
2.5.8.	<i>Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby</i>	56
2.5.9.	<i>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</i>	56
2.6.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	59
2.6.1.	<i>Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych</i>	59
2.6.1.1.	<i>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego</i>	59
2.6.1.2.	<i>I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku</i>	59
2.6.2.	<i>Aktualne wydatki płatnika publicznego</i>	60
2.6.3.	<i>Wyniki analizy: leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego</i> 6 I	
2.6.3.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	61
2.6.3.2.	<i>Analiza wrażliwości</i>	63
2.6.1.	<i>Wyniki analizy: I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku</i>	69
2.6.1.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	69
2.6.1.1.	<i>Analiza wrażliwości</i>	71
2.6.2.	<i>Łączne wyniki analizy wpływu na budżet</i>	78
2.6.2.1.	<i>Wariant minimalny i maksymalny oszacowań</i>	82
2.6.2.2.	<i>Wpływ refundacji niwolumabu we wnioskowanych wskazaniach na wydatki płatnika publicznego w leczeniu drugiej linii ESCC</i>	84
2.6.3.	<i>Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</i> 85	
2.6.4.	<i>Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski</i>	85
3.	SPIS TABEL	88
4.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	91
5.	PIŚMIENNICTWO	92

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

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. (oszacowanie populacji, dane kosztowe, wyniki)

© 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

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
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 żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
mln	miliony
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall 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>)
RDI	Względna intensywność dawki leku (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (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 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)” [36].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Metodyka i założenia

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) jest wskazany [10]:

- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (w monoterapii),
- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$:
 - w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
 - w skojarzeniu z ipilimumabem.

Populację docelową w analizie stanowią chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusz istniejący:** w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że program lekowy B.58 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazania;
- **scenariusz nowy:** wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w ramach programu lekowego w rozpatrywanych wskazaniach; finansowanie terapii wpłynie na praktykę kliniczną.

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniach Advisory Board [54,55], wyniki badania ankietowego [25] oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów [27]. Średni czas leczenia niwolumabem przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [45] (krzywe *time to treatment discontinuation*, TTD), zgodnie z wynikami prób klinicznych CheckMate 577 [24] (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) oraz CheckMate 648 [19] (leczenie pierwszej linii ESCC).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2024-2026). W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [36] oraz Rozporządzeniem 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 [42].

Wyniki analizy wpływu na budżet

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

Wnioski

Rokowanie nowotworów przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego pozostaje złe, dlatego istnieje wyjątkowo duża, niezaspokojona potrzeba medyczna ukierunkowana na nowe opcje leczenia. W grupie chorych miejscowo zaawansowanych ryzyko nawrotu pozostaje wysokie, szczególnie u około 75% pacjentów z chorobą resztkową po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji. U pacjentów, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 41%.

W sytuacji braku opcji terapeutycznych dla leczenia uzupełniającego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym EC lub GEJC po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji, niwolumab spełnia warunki bycia terapią adjuwantową o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez negatywnego wpływu na jakość życia, która jest niezbędna do utrzymania większej liczby pacjentów bez progresji choroby.

W leczeniu pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku obecnym standardem leczenia pozostaje chemioterapia. Pięcioletnie przeżycie całkowite wynosi około 15% i w większości przypadków nie przekracza jednego roku. Dołączenie niwolumabu do chemioterapii istotnie wydłuża przeżycie oraz przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

Dodatkowo w tej grupie chorych istnieje ciągła potrzeba nowych metod leczenia, które mogą poprawić przeżywalność przy jednocześnie dobrze tolerowanym profilu bezpieczeństwa. Zaspokojeniem tej potrzeby jest skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem, nie zawierające chemioterapii, adresowane do grupy chorych z mniejszą masą nowotworu i z wolniejszym przebiegiem choroby, u których nie jest konieczne uzyskanie natychmiastowej odpowiedzi na leczenie.

Wraz z możliwością finansowania ze środków płatnika publicznego terapii niwolumabem lekarze uzyskają dostęp do nowych schematów leczenia, dzięki zastosowaniu których wydłużony zostaje czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) oraz czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby (leczenie pierwszej linii ESCC) w porównaniu z obecną praktyką kliniczną. Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnego standardu leczenia.

1. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (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.

Zleceniodawca 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)” [15].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

2.1. Metodyka i założenia

2.1.1. Populacja

Populacja rozpatrywana w analizie odpowiada następującym wskazaniom rejestracyjnym do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [10]:

- leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (w monoterapii),
- leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$:
 - w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
 - w skojarzeniu z ipilimumabem.

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [40] (którego zapisy stanowią rozszerzenie istniejącego programu B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [36]).

Szczegóły oszacowania populacji docelowej zostały przedstawione w rozdziale 2.2.2.

2.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 [36], 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.

Analiza efektywności klinicznej [15] wykazała istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niwolumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego w porównaniu do braku leczenia wspomagającego (obecna praktyka w warunkach polskich). Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 22,4 miesiące, podczas gdy w grupie placebo (brak leczenia adjuwantowego) 11,0 miesięcy; HR = 0,69 (95%CI 0,56; 0,86); mediana obserwacji 24 miesięcy.

Analiza efektywności klinicznej [15] wykazała również istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem terapii skojarzonej z udziałem niwolumabu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, z ekspresją PD-L1 na komórkach

guza $\geq 1\%$, w porównaniu do chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i pochodną platyny (obecna praktyka w warunkach polskich). Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 15,4 miesiące, podczas gdy w grupie chemioterapii 9,1 miesiące; HR = 0,54 (95%CI 0,37; 0,80). Dla skojarzenia niwolumab+ipilimumab mediana ta osiągnęła wartość 13,7 miesiące, co przekłada się na wartość współczynnika HR w porównaniu z chemioterapią 0,64 (95%CI 0,46; 0,90). Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 6,9 miesiące, a grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię 4,4 miesiące; HR = 0,65 (95%CI 0,46; 0,92).

Tabela 1 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych 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

2.1.3. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych (a także chemioterapii) wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [42].

2.1.4. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest okresem czasu, w którym szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [42]

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2024-2026), zakładając że, w związku z wprowadzeniem programu lekowego, odsetek pacjentów otrzymujących niwolumab będzie stopniowo rosnąć. W ramach analizy rozpatrywano warianty, w których docelowy poziom udziałów w rynku terapii niwolumabem zostaje osiągnięty w różnych punktach czasowych od uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

2.1.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (a program lekowy B.58 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazania).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego B.58 we wnioskowanych wskazaniach. Finansowanie niwolumabu zmieni obecną praktykę kliniczną, umożliwiając dostęp do leczenia uzupełniającego po wcześniejszej radiochemioterapii neoadjuwantowej i resekcji w stadium zaawansowania 2 lub 3 raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz do leczenia pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku.

2.1.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego (koszt inkrementalny). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

2.1.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [36].

2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora MS Excel dołączonego do bieżącej analizy. W kalkulacjach posłużono się tym samym zestawem danych wejściowych jak w analizie ekonomicznej [45] w obszarze kosztów i zużycia zasobów. Wykorzystano również wyniki modelu ekonomicznego, w celu identyfikacji odsetka pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych tygodniach terapii.

2.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów przeprowadzono w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniach Advisory Board [54,55], wyniki badania ankietowego [25] oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów [27].

W związku ze zmianami wnioskowanego programu lekowego, które miały miejsce po zakończeniu prac nad analizą, przeprowadzono dodatkowe konsultacje z ekspertem klinicznym (styczeń 2023) [35,34].

2.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [10], niwolumab (wnioskowana technologia medyczna) jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Czerniaka:
 - zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy) u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem),
 - leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (w monoterapii),
- Niedrobnokomórkowego raka płuca:
 - pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK (w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny),
 - miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii),
- Raka nerkowokomórkowego:
 - zaawansowany rak nerkowokomórkowy po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (w monoterapii),
 - pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (w skojarzeniu z ipilimumabem),
 - pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (w skojarzeniu z kabozantynibem),
- Złośliwego międzybłoniaka opłucnej:
 - Pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów (w skojarzeniu z ipilimumabem)
- Klasycznego chłoniaka Hodgkina:
 - u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (w monoterapii),

- Płaskonabłonkowego raka głowy i szyi:
 - nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych (w monoterapii),
- Raka urotelialnego:
 - nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (w monoterapii),
- Leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego:
 - rak urotelialny naciekający błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji (w monoterapii),
- Raka jelita grubego w tym odbytnicy:
 - Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (w skojarzeniu z ipilimumabem),
- Płaskonabłonkowego raka przełyku:
 - pierwsza linia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ (w skojarzeniu z ipilimumabem),
 - dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (w skojarzeniu z chemioterapią).
- Leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego:
 - leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (w monoterapii),
- Gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku:
 - leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 (w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny).

Szczegółowe oszacowania wielkości populacji dla wskazań wnioskowanych w niniejszej analizie zamieszczono w rozdziale 2.2.2. Wyniki kalkulacji obejmują lata 2024 (początek horyzontu czasowego analizy) – 2026, dlatego poniżej przedstawiono wartości otrzymane dla roku 2022 (obliczone w oparciu o parametry zaprezentowane w rozdziale 2.2.2., przyjmując prognozowaną liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów dla roku 2022, zamiast dla lat 2024-2026):

- leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej – [REDACTED]
- pierwsza linia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ – [REDACTED].

Wielkość populacji dla wskazania leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny oszacowano w analizie wpływu na budżet z roku 2021 [44] i wynosi ona [REDACTED].

Dla pozostałych wskazań wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o inne opublikowane analizy wpływu na budżet refundacji dla niwolumabu:

- stosowanego w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego z 2021 roku [32],
- stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego z 2019 roku [33].

Z raportu z 2021 roku [32] wykorzystano wyłącznie wyniki oszacowań populacji dla wybranych wskazań aktualne na 2022 rok, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanego raportu z 2021 roku [32]

Wskazanie	Liczba pacjentów w 2022 roku	Źródło
Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	362	
Leczenie raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	324	[32]

Natomiast w opracowaniu z 2019 roku [33] przedstawione zostały wyniki dla roku 2018, dlatego aby uwzględnić potencjalny wzrost lub spadek populacji pomiędzy latami 2018 a 2022, przeprowadzono ich korektę. W tym celu w oparciu skorzystano z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prezentujących liczbę nowych zachorowań w podziale na kody ICD-10 odpowiadające poszczególnym jednostkom chorobowym z lat 2010-2019 (okres 10 lat obejmujący najbardziej aktualne dane). Produkt leczniczy Opdivo® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów. Jednak z uwagi na ograniczenia raportowania danych w bazie KRN, przyjęto najbardziej zbliżone kryterium wiekowe „powyżej 15 lat”. W 2019 roku nowotwory zdiagnozowane u osób w grupie wiekowej 15-19 lat stanowiły 0,2% spośród wszystkich zdiagnozowanych nowotworów w Polsce (339 z 171 218) [18], dlatego wpływ wyżej wymienionego ograniczenia na obliczenia wielkości populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest niewielki.

Źródłowe dane KRN wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 u pacjentów w wieku od 15 lat dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2010-2019 [27]

ICD-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
C43	2 544	2 641	3 081	3 027	3 102	3 597	3 666	3 777	3 694	3 683
C34	20 830	20 804	21 836	21 523	22 002	21 962	22 195	21 543	21 223	22 270
C64	4 607	4 471	4 783	5 078	4 862	5 029	5 080	5 175	5 178	5 162
C81	682	741	700	710	757	719	644	724	622	665

ICD-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	4952	4896	5225	5237	5543	5850	5637	5486	5255	5299
C65, C66, C67, C68	6 638	6 445	6 963	7 340	7 108	7 344	7 585	7 743	8 037	7 831
C15	1 172	1 273	1 421	1 348	1 344	1 411	1 489	1 403	1 468	1 470
C16	5 276	5 368	5 439	5 401	5 536	5 463	5 395	5 214	5 106	5 100

Następnie na podstawie danych z powyższej tabeli wykonano prognozy liniowe, na podstawie których oszacowano liczbę zachorowań w latach 2020-2022 oraz skalkulowano różnicę procentową między prognozowaną liczbą zachorowań w 2022 roku a rzeczywistą liczbą zachorowań w 2018 roku, którą zastosowano do korekty oszacowań przedstawionych w źródłowej analizie.

Tabela 4. Prognozowana liczba nowych przypadków dla rozpoznai ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2020-2022 i różnica procentowa pomiędzy 2018 a 2022 rokiem

ICD-10	Dane KRN [27]		Prognoza liniowa na podstawie danych KRN z okresu 2010-2019			Różnica procentowa 2018-2022
	2018	2019	2020	2021	2022	
C43	3 694	3 683	■	■	■	■
C34	21 223	22 270	■	■	■	■
C64	5 178	5 162	■	■	■	■
C81	622	665	■	■	■	■
C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	5255	5299	■	■	■	■
C65, C66, C67, C68	8 037	7 831	■	■	■	■
C15	1 468	1 470	■	■	■	■
C16	5 106	5 100	■	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono dane źródłowe i skorygowane do roku 2022.

Tabela 5. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanej BIA z 2019 roku [33]

Wskazanie	ICD-10	Liczba pacjentów w 2018 [33]	Różnica procentowa 2018-2022	Liczba pacjentów w 2022
Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych	C43	730	■	■
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	C43	365	■	■
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	C34	4 699	■	■
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	C64	699	■	■
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	C64	742	■	■
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	C81	59	■	■
Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	180	■	■
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	C65, C66, C67, C68	2 190	■	■

W źródłowych analizach z 2021 i 2019 roku [33, 32] nie były dostępne dane dla poniższych wskazań rejestracyjnych:

- Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK;
- Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów;
- Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC;
- Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .

W związku z powyższym w oparciu o dane KRN oraz odnalezione dane literaturowe dokonano oszacowań liczebności populacji zgodnych z ww. wskazaniami. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – oszacowania własne

Wskazanie do stosowania	Parametr	Wartość parametru, źródło	Liczba pacjentów w 2022
Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10 C34) w 2022 roku		
	Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	85,0% [1]	
	Odsetek chorych w stadium przerzutowym niedrobnokomórkowego raka płuca	60,5% [41]	
	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii	79,3% [1]	
	Odsetek chorych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	85,0% [1]	
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerki nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64) w 2022 roku		
	Odsetek chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w momencie rozpoznania	31,0% [6]	
Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C65, C66, C67, C68) w 2022 roku		
	Odsetek chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową	30,0% [5]	
	Odsetek chorych z naciekającym błonę mięśniową rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%	47,6% [41]	
	Odsetek chorych z naciekającym błonę mięśniową rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% z wysokim ryzykiem nawrotu	52,4%* [41]	
Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem żołądka (ICD-10 C16) w 2022 roku		
	Odsetek typu gruczolowego spośród nowotworów żołądka	95,0% [28]	
	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ICD-10 C15) w 2022 roku		
	Odsetek typu gruczolowego spośród nowotworów przełyku	30,0% [25]	
	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku		
	Odsetek chorych z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku	85,0%** [6]	
	Odsetek chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku	75,4% [6]	

Wskazanie do stosowania	Parametr	Wartość parametru, źródło	Liczba pacjentów w 2022
	Odsetek chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-jelitowego lub przełyku, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5	22,9% [6]	■

Autorzy opracowania wykazali, że ekspresja PD-L1 nie miała wpływu na rokowanie w MIUC, dlatego przyjęto wartość 52,4% chorych, u których wystąpił nawrót choroby lub jej przerzuty [41].

** W literaturze odnaleziono również inne odsetki, m.in. 91,5% [6] czy 77,9% [49], dlatego ze względu na występujące rozbieżności przyjęto pośredni odsetek wynoszący 85,0% założony przez autorów opracowania CADTH [7].

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie wielkości populacji rejestracyjnej produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 7. Wielkość populacji pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – podsumowanie

Jednostka chorobowa	Wskazanie do stosowania	Liczba pacjentów w 2022
Czerniak	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych	■
	Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	■
	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	■
Rak nerkowokomórkowy	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	■
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	■
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów	■
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	362
Klasyczny chłoniak Hodgkina	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	■
Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	■
Rak urotelialny	Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	■
	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę miąższiową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC	■
Rak jelita grubego (w tym odbytnicy)	Leczenie raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	324

Jednostka chorobowa	Wskazanie do stosowania	Liczba pacjentów w 2022
Płaskonabłonkowy rak przełyku	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$	■
	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	■
Rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej	■
Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	Leczenie pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5	■
Łączna wielkość populacji rejestracyjnej produktu leczniczego Opdivo®		■

Łączna wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi ■ osób, przy czym należy pamiętać, że w przypadku wskazań obejmujących czerniaka, raka płuca, raka nerkowo-komórkowego oraz raka przełyku zastosowanie niwolumabu w jednym z podwskazań może zmniejszyć wielkość potencjalnie leczonej grupy z drugiego podwskazania.

2.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii niwolumabem

Populacja rozpatrywana w analizie odpowiada następującym wskazaniom do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [10]:

- leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (w monoterapii),
- leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$:
 - w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
 - w skojarzeniu z ipilimumabem.

Populacja docelowa w niniejszej analizie została zdefiniowana przez kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [40] (którego zapisy stanowią rozszerzenie istniejącego programu B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [36]).

2.2.2.1. Zachorowania na raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego

Liczbę zachorowań na raka przełyku oraz raka żołądka w latach 1999-2019 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [27] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Zachorowania na raka przełyku (ICD-10 C15) oraz żołądka (ICD-10 C16) w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [27]

Rok	Zachorowania łącznie	
	Nowotwór złośliwy przełyku	Nowotwór złośliwy żołądka
1999	1 269	5 868
2000	1 263	5 842
2001	1 251	5 492
2002	1 289	5 350
2003	1 300	5 545
2004	1 365	5 436
2005	1 261	5 181
2006	1 224	5 317
2007	1 253	5 246
2008	1 138	5 104
2009	1 275	5 164
2010	1 172	5 276
2011	1 273	5 368
2012	1 421	5 440
2013	1 348	5 402
2014	1 345	5 536
2015	1 411	5 463
2016	1 489	5 396
2017	1 403	5 214
2018	1 468	5 106
2019	1 470	5 100

Żołądek składa się z wpustu, dna, trzonu i odźwiernika. Nowotwór może rozwinąć się w każdej z wymienionych części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (około 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%) [28]. W analizie przyjęto, że nowe przypadki raka połączenia żołądkowo-przełykowego odpowiadają lokalizacji nowotworu żołądka umiejscowionej we wpuście (około 25% wszystkich przypadków). Zgodnie z wynikami badania ankietowego [25] odsetek pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz z rakiem dolnej części przełyku wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C16 (nowotwór złośliwy żołądka) wynosi [REDACTED].

W celu ekstrapolacji dostępnych danych na lata objęte horyzontem czasowym analizy, wyznaczono dwie linie trendu, których współczynniki kierunkowe obliczono na podstawie danych z lat 1999-2019 oraz 2010-2019 (ostatnich 10 lat z dostępnymi danymi). W analizie podstawowej przyjęto prognozę zapadalności na podstawie średniej z dwóch prognoz z danych KRN [27] z lat 1999-2019 oraz 2010-2019 (w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano osobno prognozy z lat 1999-2019 oraz 2010-2019). Wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10 C15) oraz raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego spośród rozpoznań ICD-10 C16 w latach 2020-2026

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów		
	Rak przełyku	Nowotwór złośliwy żołądka: pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz dolnej części przełyku	Razem
2020	■	■	■
2021	■	■	■
2022	■	■	■
2023	■	■	■
2024	■	■	■
2025	■	■	■
2026	■	■	■

Rysunek 1. Zapadalność na nowotwór złośliwy przełyku w latach 1999-2019 oraz prognozy na lata 2020-2026



Rysunek 2. Zapadalność na raka połączenia żołądkowo-przełykowego oraz raka dolnej części przełyku wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy żołądka w latach 1999-2019 oraz prognoza na lata 2020-2026



2.2.2.2. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

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.

Projektowany program lekowy wymienia następujące kryteria kwalifikacji do leczenia raka przełyku odnoszące się do leczenia uzupełniającego [40]:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[REDACTED]

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie [40].

[REDACTED]

Kryteria wyłączenia z udziału w programie obejmują [40]:

[REDACTED]

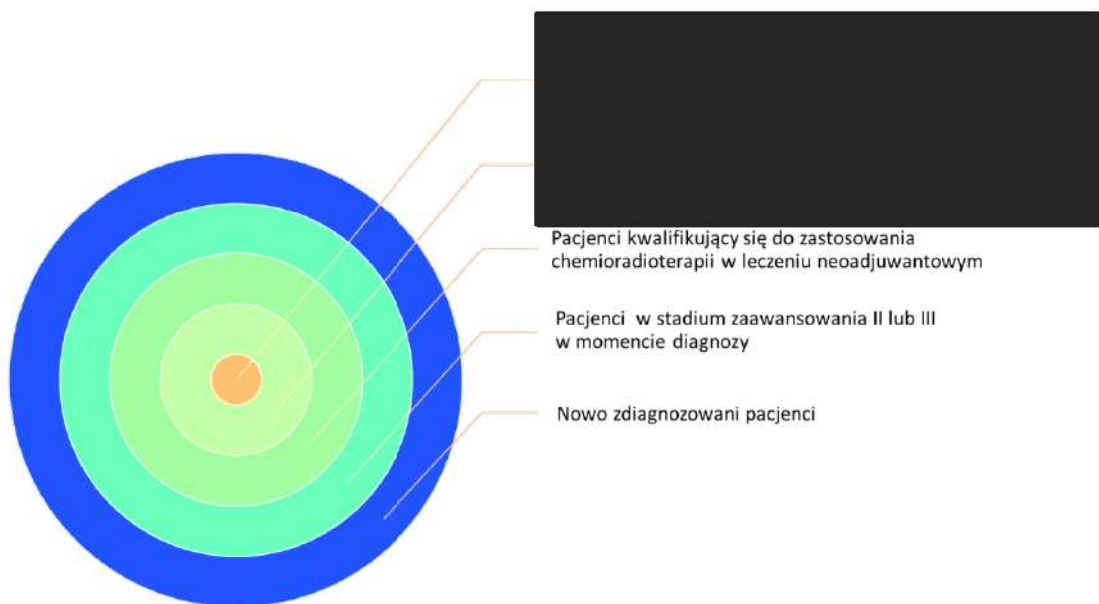
[REDACTED]

Populacja docelowa pozostaje zgodna z populacją określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® [10]. Poszczególne zapisy projektowanego programu lekowego mogą wpłynąć na zmniejszenie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia.

Wielkość populacji docelowej obliczono na podstawie przedstawionych w poprzednim podrozdziale danych dotyczących zapadalności oraz wyników badania ankietowego [REDACTED]

[REDACTED] [25]. Etapy oszacowań zaprezentowano na kolejnym rysunku:

Rysunek 3. Oszacowanie populacji docelowej: leczenie uzupełniające EC lub GEJC



Wyniki badania ankietowego (średnia z odpowiedzi uzyskanych od poszczególnych ekspertów klinicznych) dla poszczególnych parametrów oszacowania populacji zestawiono w tabeli:

Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej – parametry (leczenie uzupełniające EC lub GEJC)

Parametr	Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15	Pacjenci z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]

Liczebność populacji w latach 2024-2026 w podziale na grupy zdiagnozowane w warunkach polskich według rozpoznania ICD-10 C15 i ICD-10 C16 oraz łącznie, wraz z kolejnymi etapami oszacowania przedstawiono w trzech kolejnych tabelach:

Tabela 11. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15 (leczenie uzupełniające EC lub GEJC)

Populacja	Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania nowotwór złośliwy przełyku		
	2024	2025	2026
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Tabela 12. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16 (leczenie uzupełniające EC lub GEJC)

Populacja	Pacjenci z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania nowotwór złośliwy żołądka		
	2024	2025	2026
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Tabela 13. Oszacowanie populacji docelowej: podsumowanie (leczenie uzupełniające EC lub GEJC)

Populacja	2024	2025	2026
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Populacja	2024	2025	2026

Dodatkowo oprócz pacjentów zdiagnozowanych w stadium zaawansowania 2 lub 3 również w pewnej grupie pacjentów ze stadium 1 może nastąpić miejscowy nawrót choroby, po którym chorzy tacy mogliby się kwalifikować do chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji. Będzie to jednak nieliczna grupa, gdyż u części takich chorych zabieg ezofagektomii został już przeprowadzony, również rokowania w stadium 1 są istotnie lepsze niż w pozostałych stadiach (odsetek nawrotów jest niższy) i jednocześnie pozostają zróżnicowane ze względu na zaawansowanie nowotworu (naciekanie błony śluzowej przełyku, błony podśluzowej czy warstwy mięśniowej właściwej) oraz stosowane interwencje. Odsetki pacjentów z rakiem przełyku o najniższym stopniu zaawansowania, u których wystąpił nawrót choroby raportowane w literaturze zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetki pacjentów zdiagnozowanych w stadium zaawansowania 1 z nawrotem choroby

Publikacja	Populacja	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Odsetek pacjentów	Follow-up (miesiące)
Chang 2006 [9]	przełyk Barretta: dysplazja wysokiego stopnia 26,5%, rak in situ 47% rak gruczołowy 26,5%)	ezofagektomia	34	brak nawracającego lub przerzutowego raka przełyku	85%	46
Chennat 2009 [11]	przełyk Barretta/dysplazja wysokiego stopnia (67%) rak śródśluzówkowy (33%)	endoskopowa resekcja błony śluzowej	49	pacjenci z remisją choroby	100%	22,9
Ciocirlan 2007 [12]	dysplazja lub rak błony śluzowej (T1)	endoskopowa resekcja błony śluzowej	34	miejscowy nawrót choroby	26%	brak danych

Publikacja	Populacja	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Odsetek pacjentów	Follow-up (miesiące)
Fujita 2001 [20]	powierzchniowy płaskonabłonkowy rak przełyku obejmujący warstwę śluzówkową lub podśluzówkową przełyku	endoskopowa resekcja błony śluzowej lub ezofagektomia	150	odsetek nawrotów	rak błony śluzowej (nawroty miejscowe) 0%* rak podśluzówkowy: (nawrót ograniczony do węzłów chłonnych): 13%**	32 (rak błony śluzowej); 43 (rak podśluzówkowy)
Prasad 2009 [39]	śluzowy gruczolakorak przełyku (T1a) w przełyku Barretta	endoskopowa resekcja błony śluzowej lub ezofagektomia	176	rak nawracający	12% po terapii endoskopowej; 2% po ezofagektomii	244 osobo-lat po ezofagektomii; 464.6 osobo-lat po terapii endoskopowej
Pech 2008 [37]	śródnaabłonkowa neoplazja wysokiego stopnia i gruczolakorak błony śluzowej	endoskopowa resekcja lub/i terapia fotodynamiczna	349	odsetek pacjentów bez nawrotów po 5 latach	77%	63,6
Tanaka 2010 [46]	duży powierzchniowy płaskonabłonkowy rak przełyku	terapia fotodynamiczna	38	odsetek pacjentów żyjących bez nawrotu	74%	64

* rak przerzutowy po endoskopowej resekcji błony śluzowej: 3%

** rak przerzutowy: 31%

Odsetek pacjentów z rakiem przełyku w stadium zaawansowania I, u których wystąpił nawrót choroby bez przerzutów odległych nie przekracza 30%.

Pozostałe parametry kalkulacji przyjęto jak w podstawowym oszacowaniu wielkości populacji docelowej.

Tabela 15. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15

Populacja	Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania nowotwór złośliwy przełyku		
	2024	2025	2026

Tabela 16. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16

Populacja	Pacjenci z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania nowotwór złośliwy żołądka		
	2024	2025	2026
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: podsumowanie

Populacja	2024	2025	2026
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] Mając na uwadze małą liczebność tej grupy, a także niepewność związaną z rokowaniem (częstość nawrotów) oraz odsetkiem pacjentów, u których resekcja została już wykonana, w wariantcie podstawowym oszacowania populacji docelowej nie została ona uwzględniona. Zwiększenie populacji związane z włączeniem rozpatrywanej grupy testowano w ramach analizy wrażliwości.

2.2.2.3. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Projektowany program lekowy wymienia następujące kryteria kwalifikacji do leczenia raka przełyku odnoszące się do leczenia pierwszej linii [40]:

[REDACTED]

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie [40].

[REDACTED]

Kryteria wyłączenia udziału w programie obejmują [40]:

[REDACTED]

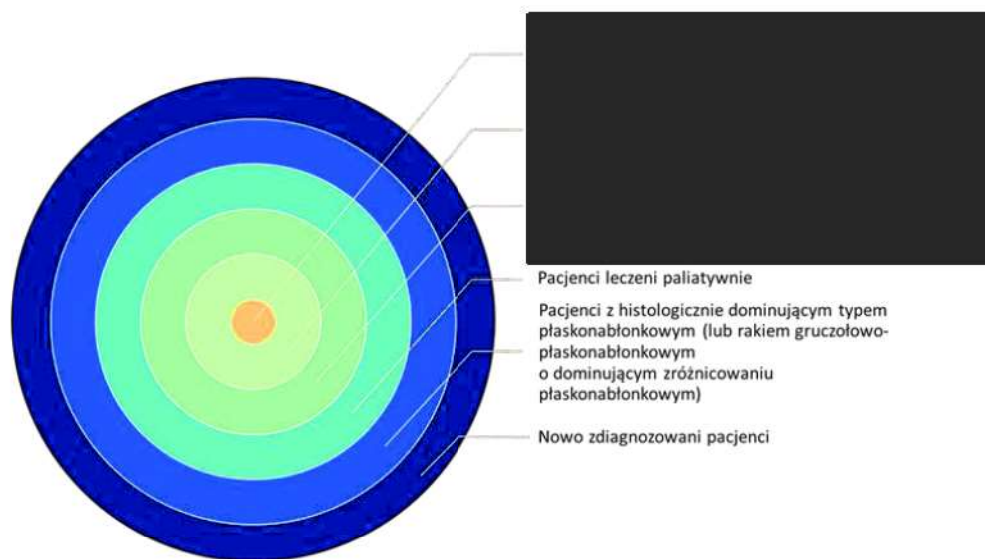


Populacja docelowa pozostaje zgodna z populacją określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® [10]. Poszczególne zapisy projektowanego programu lekowego mogą wpłynąć na zmniejszenie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia.

Wielkość populacji docelowej obliczono na podstawie przedstawionych w podrozdziale 2.2.2.1 danych dotyczących zapadalności, wyników badania ankietowego [25] oraz konsensusu ekspertów (spotkanie Advisory Board [55])

Etapy oszacowań zaprezentowano na kolejnym rysunku:

Rysunek 4. Oszacowanie populacji docelowej - I linia leczenia ESCC



Wyniki badania ankietowego (średnia z odpowiedzi uzyskanych od poszczególnych ekspertów klinicznych) [25] oraz korekty wprowadzone przez uczestników spotkania Advisory Board [55] dla poszczególnych parametrów oszacowania populacji zestawiono w tabeli.

Tabela 18. Oszacowanie populacji docelowej – parametry (I linia leczenia ESCC)

Parametr	Wyniki badania ankietowego	Konsensus podczas spotkania ekspertów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Do dalszych obliczeń przyjęto wartości wskazane przez ekspertów klinicznych podczas spotkania Advisory Board [55].

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Liczebność populacji w latach 2024-2026 wraz z kolejnymi etapami oszacowania przedstawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 19. Oszacowanie populacji docelowej – I linia leczenia ESCC

Populacja	2024	2025	2026
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* średnia z roku bieżącego oraz poprzedzającego

2.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie ze Sprawozdaniem z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2021 [30], liczba pacjentów (indywidualne numery PESEL) leczonych niwolumabem w poszczególnych programach lekowych wyniosła:

Tabela 20. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Program lekowy	Liczba osób objętych programem
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),	1 068
Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),	538
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	251
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),	1 182
Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)	51

Łączna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rok 2021, najbardziej aktualne dane dla „pełnego” roku) wynosi 3 090 pacjentów.

2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe

Tabela 21 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

- A. obejmującej wszystkich pacjentów, u których terapia niwolumabem może być zastosowana (wskazania do stosowania zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego);
- B. docelowej, wskazanej we wnioskowanym programie lekowym (wskazania zgodne z kryteriami projektowego programu lekowego);
- C. w której terapia niwolumabem jest obecnie stosowana.

Tabela 21. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

A. Liczebność populacji pacjentów, u których terapia niwolumabem może być zastosowana	B. Liczebność populacji pacjentów wskazanej we wniosku o objęcie refundacją (projektowy program lekowy)	C. Liczebność populacji pacjentów, w której terapia niwolumabem jest obecnie stosowana
		3 090 (rok 2021)

2.3. Udziały w rynku

2.3.1. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

2.3.1.1. Scenariusz istniejący

Produkt leczniczy Opdivo® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, tj. brak leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji.

Tabela 22. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Schemat leczenia	Udziały w rynku
Brak leczenia adjuwantowego	100,0%
Niwolumab	0,0%

2.3.1.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 23. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Schemat leczenia	Udziały w rynku
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.2. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

2.3.2.1. Scenariusz istniejący

Produkt leczniczy Opdivo® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, która została zidentyfikowana w badaniu ankietowym [25].

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

Tabela 24. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - I linia leczenia ESCC

Schemat leczenia	Udziały w rynku: badanie ankietowe	Skorygowane 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]

Rysunek 5. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - I linia leczenia ESCC



Założono, że w scenariuszu istniejącym wielkość udziałów w rynku pozostaje bez zmian w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

2.3.2.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) we wnioskowanym programie lekowym, w ramach dwóch schematów leczenia:

- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna oraz pochodna platyny),
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

[Redacted text block]

Wartości wskazane przez ekspertów zostały zebrane w tabeli poniżej. W kalkulacjach dla drugiego roku przyjęto średnie wartości z roku pierwszego i trzeciego.

Tabela 25. Wielkość przejęcia rynku przez terapie z udziałem niwolumabu: parametry

Parametr	2024	2025	2026

Wielkość udziałów w roku trzecim wyznacza docelowy odsetek przejęcia rynku przez schematy niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab.

[Redacted text block]

Table with redacted content (blacked out cells).

Redacted	Redacted	Redacted	Redacted	Redacted
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				
Redacted				

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

W oparciu o dane wyjściowe oszacowane dla scenariusza istniejącego, zakładającego w latach 2024-2026 brak refundacji terapii niwolumabem w ramach programu lekowego oraz założenia o wielkości przejęcia rynku przez wnioskowane terapie w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wyznaczono udziały w rynku w warunkach scenariusza nowego w kolejnych latach rozpatrywanych w analizie:

Tabela 29. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - I linia leczenia ESCC

Schemat leczenia	2024	2025	2026
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 6. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - I linia leczenia ESCC, rok trzeci



2.4. Czas terapii

2.4.1. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

W analizie wpływu na budżet odsetki pacjentów leczonych produktem Opdivo® oszacowano w oparciu o krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia (*time to treatment discontinuation*, TTD)) z modelu ekonomicznego [45], przedstawiającą wyniki badania klinicznego CheckMate 577 [24]. Proporcje pacjentów otrzymujących terapię w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia [45] zaprezentowano w tabeli (kolumna „odsetek pacjentów leczonych):

Tabela 30. Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu - leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego	Odsetek pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów bez wznowy
0	■	■
1	■	■
2	■	■
3	■	■

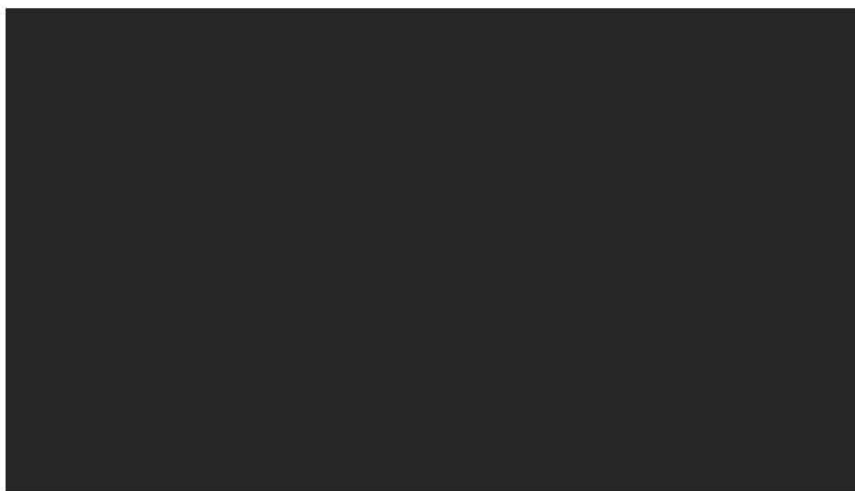
Miesiąc od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego	Odsetek pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów bez wznowy
4	████	████
5	████	████
6	████	████
7	████	████
8	████	████
9	████	████
10	████	████
11	████	████

W badaniu CheckMate 577 mediana czasu leczenia niwolumabem wyniosła 10,1 miesiąca, a mediana liczby otrzymanych dawek 15 (8 dawek 240 mg oraz 7 dawek 480 mg). Wartość ta została przyjęta w jednym z wariantów analizy wrażliwości w celu wyznaczenia średniego czasu terapii („uśredniony” pacjent otrzymuje 15 pełnych dawek produktu Opdivo®, kalkulacje w analizie są przeprowadzane bez korzystania z wyników na krzywej TTD).

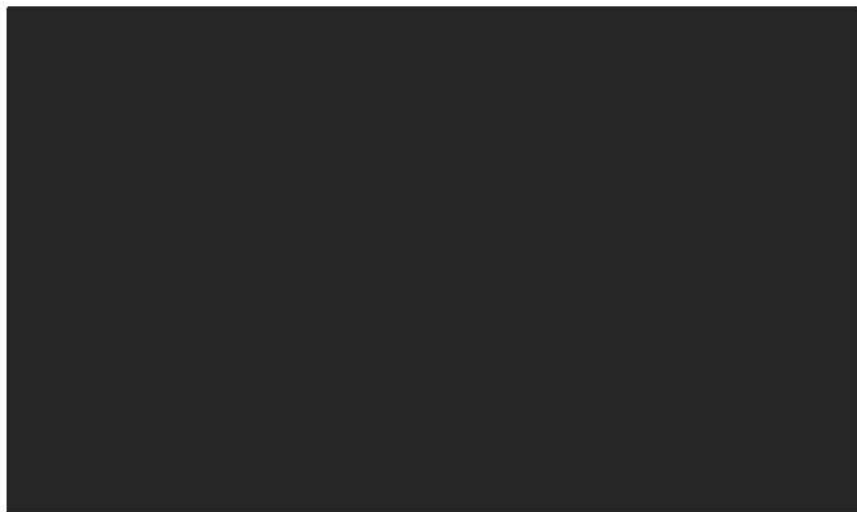
2.4.2. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

W analizie wpływu na budżet odsetki pacjentów leczonych produktem Opdivo® oszacowano w oparciu o krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia (*time to treatment discontinuation*, TTD) typu *piecwise* z modelu ekonomicznego [45], uwzględniającą wyniki badania klinicznego CheckMate 648 [19] w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla pierwszych sześciu miesięcy terapii oraz wyniki modelowania dla kolejnych miesięcy (██████████). Krzywe przyjęte do obliczeń zaprezentowano na kolejnych rysunkach (wykresy nie uwzględniają zakończenia terapii po przekroczeniu dwóch lat od rozpoczęcia leczenia dla niwolumabu oraz ipilimumabu).

Rysunek 7. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+chemioterapia



Rysunek 8. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+ipilimumab



Rysunek 9. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, chemioterapia



W analizie wrażliwości rozpatrywano warianty, w których długość terapii oszacowano przy przyjęciu czasu do dyskontynuacji leczenia wyłącznie w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CheckMate 648, w dwóch wariantach:

- Jedna krzywa opisująca odsetki pacjentów otrzymujących leczenie danym schematem w czasie,
- W obrębie jednego schematu krzywe opisujące odsetki pacjentów otrzymujących leczenie daną składową schematu w czasie (tj. dla schematu niwolumab+chemioterapia odrębne krzywe dla niwolumabu oraz chemioterapii; analogicznie dla skojarzenia niwolumab+ipilimumab).

Wykonano również obliczenia dla scenariusza, w którym długość leczenia wyznaczono w oparciu o medianę czasu terapii z badania CheckMate 648 (w tym wariantcie kalkulacje w analizie są przeprowadzane bez korzystania z wyników krzywej TTD, „uśredniony” pacjent otrzymuje zaplanowane dawki poszczególnych substancji czynnych aż do osiągnięcia mediany czasu leczenia):

Tabela 31. Mediana czasu leczenia: badanie CheckMate 648

Substancja czynna	Mediana czasu leczenia w schematach [miesiące]		
	Niwolumab+cisplatyna +fluorouracyl	Niwolumab+ipilimumab	Cisplatyna + fluorouracyl
Niwolumab	5,6	2,8	-
Ipilimumab	-	2,8	-
Cisplatyna	4	-	2,9
Fluorouracyl	4,8	-	3,4

2.5. 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 ipilimumabu;
- koszt chemioterapii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

2.5.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [36] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (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 32. 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

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] oraz projektowanym programem lekowym [40] 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 podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 [24] (tj. 240 mg co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Dawkowanie niwolumabu: leczenie uzupełniające EC lub GEJC

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		

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] oraz projektowanym programem lekowym [40] 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 podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 648 [19] (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 35. 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 [19] nie zaprezentowano średniej (lub mediany) masy ciała pacjentów z badania CheckMate 648, dlatego do kalkulacji przyjęto wartość z modelu ekonomicznego równą ■.

W analizie wrażliwości rozpatrywano warianty z dawkowaniem:

- 480 mg co 4 tygodnie (skojarzenie z chemioterapią),
- 360 mg co 3 tygodnie (skojarzenie z ipilimumabem).

2.5.2. Koszty na ramieniu braku leczenia uzupełniającego (rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego)

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.

2.5.3. Koszty ipilimumabu (I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku)

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Yervoy® oraz kalkulację kosztu 1 mg ipilimumabu [36] 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 36. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab

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]
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

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [10] oraz projektowanym programem lekowym [40] 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 38. 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 [19] nie zaprezentowano średniej (lub mediany) masy ciała pacjentów z badania CheckMate 648, dlatego do kalkulacji przyjęto wartość z modelu ekonomicznego równą

2.5.4. Koszty chemioterapii (I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku)

Koszty jednostkowe cisplatyny, fluorouracylu, irynotekanu i epirubicyny oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [29].

Paklitaksel i karboplatyna nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [36]. 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 [36]. 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 paklitakselu i karboplatyny. Dla schematu karboplatyna+paklitaksel oraz paklitakselu w monoterapii założono, że podanie 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 39. Koszty jednostkowe chemioterapii

Substancja czynna	Kosz jednostkowy / mg [PLN]
Cisplatyna	0,477
Fluorouracyl	0,014
Irynotekan	0,241
Epirubicyna	1,774
Paklitaksel	0,000
Karboplatyna	0,000

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

Tabela 40. Dawkowanie chemioterapii: leczenie pierwszej linii ESCC

Schemat leczenia	Substancja czynna	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań / cykl	Wielkość dawki / podanie [mg/m ²]	Źródło
Niwolumab+ +cisplatyna+fluorouracyl;	cisplatyna	4	1	80,00	CheckMate 648 [19]
Cisplatyna + fluorouracyl	fluorouracyl	4	5	800,00	
Karboplatyna + fluorouracyl	karboplatyna	3	1	325,00	Hanemaaijer 2020 [21]
	fluorouracyl	3	4	600,00	
Karboplatyna + paklitaksel	karboplatyna	3	1	400,00	NCCN [31], Raport AOTMiT [4]
	paklitaksel	3	1	200,00	
Irynotekan + fluorouracyl	irynotekan	2	1	180,00	NCCN [31]
	fluorouracyl	2	1	1600,00	
	fluorouracyl	2	1	1200,00	
monoterapia	fluorouracyl	4	5	800,00	NCCN [31]
	irynotekan	2	1	180,00	NCCN [31]
	paklitaksel	3	1	250,00	NCCN [31]
ECF (epirubicyna+ +cisplatyna+fluorouracyl)	fluorouracyl	3	21	200,00	MAGIC [14]
	cisplatyna	3	1	60,00	
	epirubicyna	3	1	50,00	
Radiochemioterapia paliatywna	cisplatyna	3/4	1	75,00	RTOG 85-01 [13]
	fluorouracyl	3/4	4	1000,00	

W tabeli poniżej, uwzględniając dawkowanie poszczególnych substancji, ich koszt jednostkowy oraz średnią powierzchnię ciała pacjentów wynoszącą ██████ (w publikacji Doki 2022 [13] nie zaprezentowano średniej (lub mediany) powierzchni ciała pacjentów z badania CheckMate 648, dlatego do kalkulacji przyjęto wartość z modelu ekonomicznego równą ██████) oszacowano koszt leków stosowanych w chemioterapii przypadający na jeden cykl leczenia.

Tabela 41. Koszt całkowity na cykl chemioterapii: leczenie pierwszej linii ESCC

Schemat leczenia	Substancja czynna	Koszt / cykl: substancja czynna [PLN]	Koszt / cykl: schemat leczenia [PLN]

2.5.5. 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)* [53]. W analizie przyjęto, że:

- Monoterapia niwolumabem (leczenie adjuwantowe EC lub GEJC) jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).
- 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 42. 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	[53]
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[53]

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* [51], a także w *Katalogu grup* oraz *Katalogu produktów odrębnych* [50]. W analizie przyjęto następujące rozliczenie uwzględnionych schematów leczenia:

- Cisplatyna + fluorouracyl: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 4 dni rozliczeniowe w związku z podaniem fluorouracylu.
- Karboplatyna + fluorouracyl: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych – 3 dni rozliczeniowe w związku z podaniem fluorouracylu.
- Karboplatyna + paklitaksel: 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 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 [14] użycie przenośnej pompy infuzyjnej do ciągłego 21-dniowego wlewu dożylnego irynotekanu z kontrolą pacjenta raz na tydzień).
- Radiochemioterapia paliatywna: świadczenie hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż.

Tabela 43. 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	[51]
hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557,00 (3 pierwsze dni) 501,32 (4 dzień)	557,00 501,32	[51]
hospitalizacja<3dni: grupa JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.)	1 747,00	1 747,00	[50]
hospitalizacja<3dni: grupa F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.)	1 329,00	1 329,00	[50]
hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż.	469,00	469,00	[50]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

2.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[REDACTED]

Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [53], 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 [36].

Tabela 44. 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 oraz leczenie pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku z udziałem niwolumabu).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|--|--|--|--|--|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|--|--|--|--|--|

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

2.5.7. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach monitorowania chemioterapii dla schematów leczenia zawierających co najmniej jedną z substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka przełyku (irynotekan, cisplatylna, fluorouracyl, epirubicyna) przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [51].

Tabela 50. 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* [51];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [51] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Ponieważ paklitaksel i karboplatyna nie są obecnie finansowane ze środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [36], w związku z powyższym koszty monitorowania schematów karboplatyna+paklitaksel oraz paklitaksel w monoterapii nie mogą zostać rozliczone w oparciu o świadczenie: okresowa ocena skuteczności chemioterapii [51]. 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 2.5.5. Częstotliwość hospitalizacji związanych z podaniem leków jest wystarczająca, aby przeprowadzać okresowe kontrole stanu zdrowia pacjentów otrzymujących chemioterapię.

2.5.8. 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 [38] 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).

Odsetek pacjentów bez leczenia uzupełniającego objętych monitorowaniem oszacowano w oparciu o krzywą DFS (przeżycia wolnego od wznowy choroby) z modelu ekonomicznego [45] (na podstawie wyników badania CheckMate 577; wartości w kolejnych miesiącach zawiera Tabela 30).

Dodatkowo koszty wizyty kontrolnej oraz tomografii komputerowej z częstotliwością co 12 tygodni uwzględniono w grupie pacjentów, którzy zakończyli leczenie niwolumabem, lecz nie wystąpiła u nich jeszcze wznowa choroby (wielkość tej grupy została wyznaczona poprzez różnicę DFS i TTD; odsetki pacjentów w kolejnych miesiącach dla obu krzywych zawiera Tabela 30).

2.5.9. 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% (leczenie adjuwantowe EC lub GEJC) bądź 15% (leczenie pierwszej linii ESCC) pacjentów na jednym z ramion badania CheckMate 577 bądź CheckMate 648 (zgodnie z metodologią przyjętą w globalnych modelach ekonomicznych dla obu wskazań [45]).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły rozpatrywane zdarzenia w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego zostały zaprezentowane poniżej, w oparciu o wyniki badania CheckMate 577:

Tabela 51. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych: leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów (monoterapia niwolumabem)
Zmęczenie	1,13%
Biegunka	0,38%
Świąd	0,38%

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów (monoterapia nivolumabem)
Wysypka	0,75%
Ból stawów	0,19%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	0,38%

W kolejnej tabeli zaprezentowano odsetki pacjentów, u których wystąpiły rozpatrywane zdarzenia niepożądane w leczeniu pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku, zgodnie z wynikami badania CheckMate 648:

Tabela 52. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych: leczenie pierwszej linii ESCC

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów		
	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%
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%

Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów założono, że leczenie wybranych 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 uwzględnione zdarzenia zostaną rozliczone w ramach wyżej wymienionych grup, a do kalkulacji wprowadzono średni koszt obu grup.

Tabela 53. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

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

¹ na podstawie *Katalogu grup* [50];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, ważony odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia stopnia 3 lub 4 wynosi:

- 98,26 PLN – monoterapia niwolumabem w leczeniu uzupełniającym EC lub GEJC,
- 1 676,77 PLN – terapia skojarzona niwolumab+chemioterapia w leczeniu pierwszej linii ESCC,
- 353,82 PLN - terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab w leczeniu pierwszej linii ESCC,
- 1 235,18 PLN - chemioterapia w leczeniu pierwszej linii ESCC.

Koszty chemioterapii przyjęto dla wszystkich schematów stosowanych w leczeniu pierwszej linii ESCC z wyjątkiem terapii skojarzonych z udziałem niwolumabu.

2.6. Wyniki analizy wpływu na budżet

2.6.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych

2.6.1.1. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi interwencjami stosowanymi w leczeniu adjuwantowym EC i GEJC, z podziałem na scenariusz istniejący i nowy. Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 54. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach: leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Populacja	Interwencja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
		I rok	II rok	III rok
Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani wg rozpoznania ICD-10 C15				
Pacjenci z rakiem przełyku/GEJC zdiagnozowani wg rozpoznania ICD-10 C16				
Razem				

2.6.1.2. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi interwencjami stosowanymi w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego ESCC, z podziałem na scenariusz istniejący i nowy. Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 55. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach: pierwsza linia ESCC

Populacja	Interwencja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		
		I rok	II rok	III rok

2.6.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Aktualną praktyką kliniczną w warunkach polskich jest brak leczenia adjuwantowego po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji, płatnik publiczny nie ponosi zatem wydatków na leczenie uzupełniające raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego.

I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Na podstawie publicznie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (komunikaty DGL, Sprawozdanie z działalności NFZ, Statystyki NFZ) nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wydatków jakie płatnik publiczny ponosi aktualnie na leczenie pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego

plaskonabłonkowego raka przełyku. W związku z powyższym zaprezentowano wyniki bieżącej analizy dla roku 2022, przyjmując założenia scenariusza istniejącego.

[REDACTED]

2.6.3. Wyniki analizy: leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

2.6.3.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem adjuwantowym terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu.

Tabela 56. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS, leczenie uzupełniające EC lub GEJC

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem adjuwantowym terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu.

Tabela 57. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS, leczenie uzupełniające EC lub GEJC

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na włączone do analizy kategorie kosztów przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 59. Warianty testowane w analizie wrażliwości: leczenie uzupełniające EC lub GEJC

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów	Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 1999-2019	Wariant minimalny
2	Prognoza zapadalności na podstawie średniej z dwóch prognoz z danych KRN z lat 1999-2019 oraz 2010-2019	Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 2010-2019	Wariant maksymalny
3	Odsetek pacjentów z GEJC/EC wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy żołądka		Wariant minimalny, w którym testowany parametr wyznaczono w oparciu o wskazania dwóch ekspertów, którzy podali jego najniższe wartości
4			Wariant maksymalny, w którym testowany parametr wyznaczono w oparciu o wskazania dwóch ekspertów, którzy podali jego najwyższe wartości
5	Uwzględnienie pacjentów ze wznową ze stadium I	Wzrost populacji docelowej	Zwiększenie populacji związane z włączeniem grupy pacjentów ze wznową ze stadium I testowano w ramach analizy wrażliwości.
6	Udziały w rynku niwolumabu		Wariant minimalny – wyniki badania ankietowego
7			Wariant maksymalny [54]
8	Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumabu		Przyjęto szybsze tempo wchodzenia nowych pacjentów do programu lekowego (otrzymujących niwolumab) w stosunku do analizy podstawowej
9	Długość leczenia niwolumabem	15 dawek/pacjenta	Analiza podstawowa: w oparciu o krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia z modelu ekonomicznego [21]. Analiza wrażliwości: mediana liczby otrzymanych dawek z badania CheckMate 577 [12]
10	Dawkowanie niwolumabu	480 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni	Analiza podstawowa: dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 [12] Analiza wrażliwości: alternatywne dawkowanie dopuszczone przez ChPL Opdivo [10]:
11	Scenariusz minimalny	-	Kombinacja wariantów 1, 3 oraz 6
12	Scenariusz maksymalny	-	Kombinacja wariantów 2, 4, 5, 7 oraz 9

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem wnioskowanego RSS.

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie uzupełniające EC lub GEIC

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]	
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2024	2025
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z EC/GEIC w ICD-10 C16: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z EC/GEIC w ICD-10 C16: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Populacja z wznową ze stadium I	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Docelowy poziom udziałów w rynku: █	█	█	█	█	█	█	█	█
Długość leczenia: mediana liczby dawek	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na nivolumab [PLN]		
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2026	2024	2025	2026
Alternatywne dawkowanie nivolumabu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Scenariusz maksymalny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia wnioskowanego RSS.

Tabela 6.1. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzie lenia ryzyka, leczenie uzupełniające EC lub GEIC

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Całkowite wydatki płatnika publicznego na nivolumab [PLN]	
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2024	2025
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z EC/GEIC w ICD-10 C16: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z EC/GEIC w ICD-10 C16: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Populacja z wznową ze stadium I	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Docelowy poziom udziałów w ryku: █	█	█	█	█	█	█	█	█
Długość leczenia: mediana liczby dawek	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne dawkowanie nivolumabu	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]		
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2026	2024	2025	2026
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane w scenariuszu bez uwzględnienia wniosku o zmianę instrumentu dzielenia ryzyka pozostają spójne z otrzymanymi przy przyjęciu RSS.

2.6.1. Wyniki analizy: I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

2.6.1.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 62. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS, leczenie pierwszej linii ESCC

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na ipilimumab			

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu i ipilimumabu.

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026

2.6.1.1. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki, tj. tych danych wejściowych, które determinują wielkość populacji docelowej oraz udziałów w rynku. Opis wariantów rozpatrywanych w analizie wrażliwości został zamieszczony w tabelach poniżej:

Tabela 65. Warianty testowane w analizie wrażliwości: leczenie pierwszej linii ESCC

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów	Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 1999-2019	Wariant minimalny
2		Prognoza zapadalności na podstawie danych KRN z lat 2010-2019	Wariant maksymalny
3	Odsetek pacjentów z ESCC		Wariant minimalny, w którym testowany parametr wyznaczono w oparciu o wskazania dwóch ekspertów, którzy podali jego najniższe wartości
4			Wariant maksymalny, w którym testowany parametr wyznaczono w oparciu o wskazania dwóch ekspertów, którzy podali jego najwyższe wartości
5			
6			
7			
8	Udziały w rynku niwolumabu		
9	Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumabu		

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis	
10	Relacja udziałów schematów z niwolumabem			
11		Mediana czasu leczenia z badania CheckMate 648 [19] (wartości dla poszczególnych substancji czynnych w obrębie schematów leczenia zaprezentowano w: Tabela 31)	W wariancie „uśredniony” pacjent otrzymuje zaplanowane dawki poszczególnych substancji czynnych aż do osiągnięcia mediany czasu leczenia	
12	Długość leczenia	Wyłącznie krzywa TTD Kaplana-Meiera [45]	W wariancie odsetek pacjentów leczonych w kolejnych tygodniach został oszacowany wyłącznie w oparciu o krzywe TTD Kaplana-Meiera	
13		Wyłącznie krzywe TTD Kaplana-Meiera, odrębne dla składowych danego schematu leczenia [45]	W wariancie odsetek pacjentów leczonych w kolejnych tygodniach został oszacowany w oparciu o krzywe TTD Kaplana-Meiera opisujące odsetki pacjentów otrzymujących leczenie daną składową schematu (tj. dla schematu niwolumab+chemioterapia odrębne krzywe dla niwolumabu oraz chemioterapii; analogicznie dla skojarzenia niwolumab+ipilimumab)	
14	Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią	240 mg co 2 tygodnie	480 mg co 4 tygodnie	Analiza podstawowa: dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 648 [19] Analiza wrażliwości: alternatywne dawkowanie dopuszczone przez ChPL Opdivo [10]
15	Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem	3 mg/kg co 2 tygodnie	360 mg co 3 tygodnie	Analiza podstawowa: dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 648 [19] Analiza wrażliwości: alternatywne dawkowanie dopuszczone przez ChPL Opdivo [10]
16	Scenariusz minimalny	-	-	Kombinacja wariantów 1, 3, 6 oraz 11
17	Scenariusz maksymalny	-	-	Kombinacja wariantów 2, 4, 5, 7 oraz 8

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem wnioskowanego RSS.

Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie pierwszej linii ESCC

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]	
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2024	2025
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Zapadalność: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ESCC: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ESCC: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do immunoterapii minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do immunoterapii maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]			Scenariusz nowy [PLN]			Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]		
	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026
Docelowy poziom udziałów w rynku												
Alternatywne udziały schematów z niwolumabem												
Długość leczenia: mediana z badania CheckMate 648												
Długość leczenia: krzywa TTD												
Długość leczenia: krzywe TTD dla składowych schematów												
Alternatywne dawkowanie: niwolumab+chemioterapia												
Alternatywne dawkowanie: niwolumab+ipilimumab												
Scenariusz minimalny												
Scenariusz maksymalny												

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia wnioskowanego RSS.

Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie pierwszej linii ESCC

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na nivolumab [PLN]					
	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026	
Analiza podstawowa													
Zapadalność: minimum													
Zapadalność: maksimum													
Odsetek pacjentów z ESCC: minimum													
Odsetek pacjentów z ESCC: maksimum													
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii: maksimum													
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do immunoterapii: minimum													

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]			Scenariusz nowy [PLN]			Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]		
	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026	2024	2025	2026
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do immunoterapii: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Przejęcie rynku: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Docelowy poziom udziałów w ryku: █	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne udziały schematów z niwolumabem	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Długość leczenia: mediana z badania CheckMate 648	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Długość leczenia: krzywa TTD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Długość leczenia: krzywe TTD dla składowych schematów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne dawkowanie: niwolumab+chemioterapia	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne dawkowanie: niwolumab+ipilimumab	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Scenariusz minimalny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]		
	2024	2025	2024	2025	2024	2025	2026	2024	2025	2026
Scenariusz maksymalny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane w scenariuszu bez uwzględnienia wniosku o wyłączenie ryzyka pozostają spójne z otrzymanymi przy przyjęciu RSS.

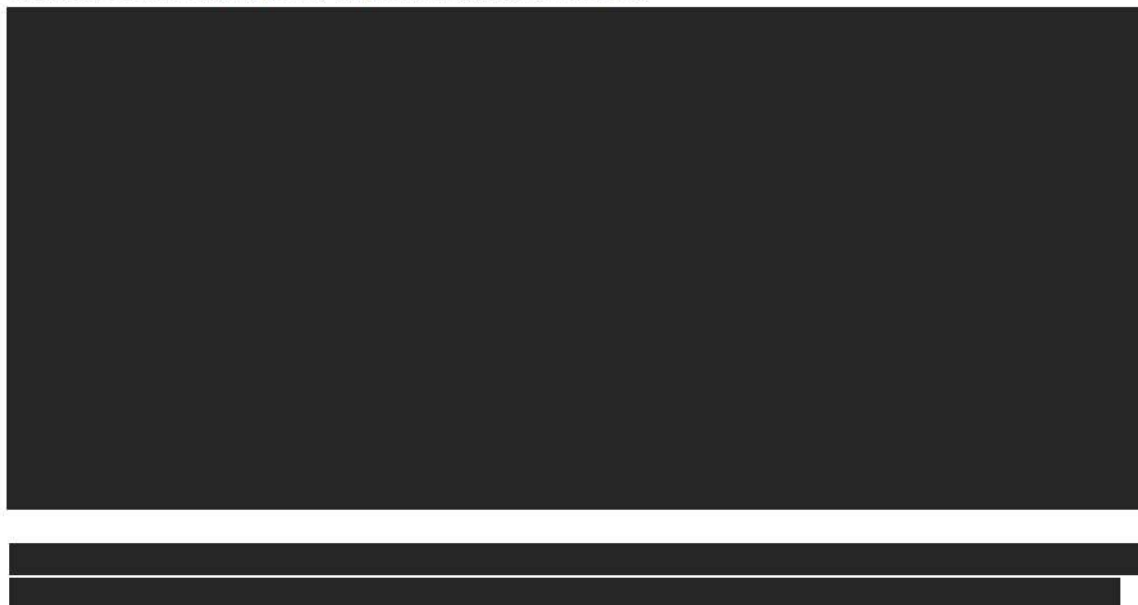
2.6.2. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet

W poniższej tabeli przedstawiono łączne wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla obu wnioskowanych wskazań. Zaprezentowano całkowite wydatki w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 68. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na ipilimumab			

Rysunek 10. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet (wariant z RSS)



Rysunek 11. Łączny koszt inkrementalny w podziale na rozpatrywane wskazania (wariant z RSS)



W kolejnej tabeli przedstawiono powyższe wydatki w podziale na poszczególne schematy zawierające niwolumab oraz dodatkowo związane z refundacją ipilimumabu.

Tabela 69. Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Niwolumab (monoterapia)			
Niwolumab (w skojarzeniu z cisplatyną+fluorouracylem)			
Niwolumab (w skojarzeniu z ipilimumabem)			
Ipilimumab (w skojarzeniu z niwolumabem)			

Rysunek 12. Łączne wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu (wariant z RSS)



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla obu wnioskowanych wskazań. Zaprezentowano całkowite wydatki w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo® oraz całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 70. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na ipilimumab			



Rysunek 13. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet (wariant bez RSS)



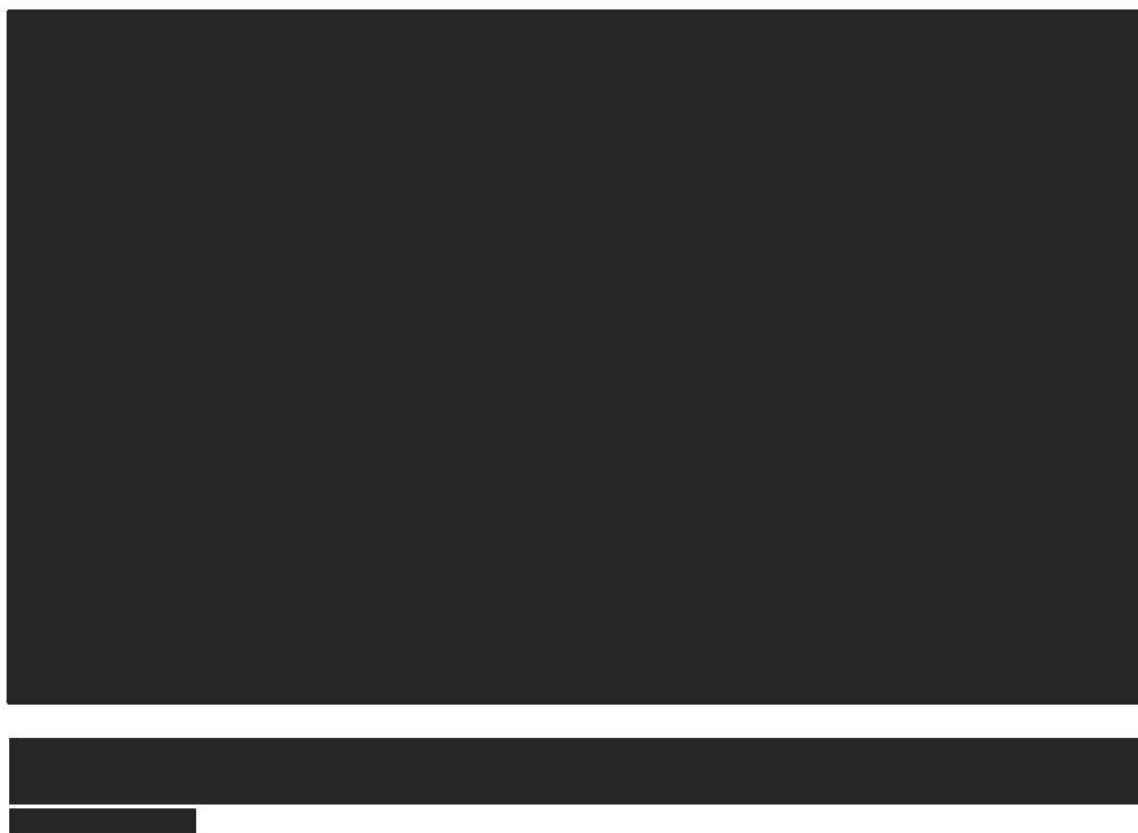
Rysunek 14. Łączne koszt inkrementalny w podziale na rozpatrywane wskazania (wariant bez RSS)



Tabela 71. Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
Niwolumab (monoterapia)	██████	██████	██████
Niwolumab (w skojarzeniu z cisplatiną+fluorouracylem)	██████	██████	██████
Niwolumab (w skojarzeniu z ipilimumabem)	██████	██████	██████
Ipilimumab (w skojarzeniu z niwolumabem)	██████	██████	██████

Rysunek 15. Łączne wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu (wariant bez RSS)



2.6.2.1. Wariant minimalny i maksymalny oszacowań

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowań, przyjmując założenia opisane w Tabeli 59 oraz Tabeli 65.

Tabela 72. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2024	2025	2026
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.2.2. Wpływ refundacji niwolumabu we wnioskowanych wskazaniach na wydatki płatnika publicznego w leczeniu drugiej linii ESCC

Refundacja niwolumabu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku będzie mieć wpływ również na wydatki płatnika publicznego w kolejnych liniach leczenia ESCC. 1 listopada 2022 roku weszła w życie decyzja o finansowaniu z środków płatnika publicznego niwolumabu w leczeniu drugiej linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku [36]. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet dołączonej do wniosku o finansowanie niwolumabu w tym wskazaniu liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w monoterapii w pierwszych trzech latach refundacji wyniesie [REDACTED]

[44].

Można zatem przyjąć, że liczba pacjentów leczonych niwolumabem w linii drugiej ulegnie redukcji w porównaniu z szacunkami zaprezentowanymi w procesie refundacyjnym ocenianym przez AOTMiT. [REDACTED]

Całkowite wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu w drugiej linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku po uzyskaniu refundacji przez produkt Opdivo® w leczeniu linii pierwszej (w ramach schematów niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab), uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, ulegną zmniejszeniu w porównaniu do prognozowanych wydatków dla sytuacji bez finansowania w pierwszej linii [REDACTED]

2.6.3. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [36] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [40] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Opdivo® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

2.6.4. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (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.

Zlecniodawca 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)” [15].

Populację docelową stanowią chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie obejmującej trzyletni horyzont czasowy, zostały porównane skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący: w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że program lekowy B.58 nie zostanie rozszerzony o wnioskowane wskazania.
- scenariusz nowy: wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w ramach programu lekowego w rozpatrywanych wskazaniach; finansowanie terapii wpłynie na praktykę kliniczną.

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora utworzonego w programie MS Excel.

Średni czas leczenia niwolumabem przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [45] (krzywe *time to treatment discontinuation*, TTD), zgodnie z wynikami prób klinicznych CheckMate 577 [24] (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) oraz CheckMate 648 [19] (leczenie pierwszej linii ESCC).

Populację docelową oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [25], które następnie zostały zaprezentowane i zwalidowane na spotkaniach doradczych ekspertów [54,55]. Oparcie oszacowań na wskazaniach polskich ekspertów było konieczne, aby precyzyjnie oszacować wielkość grupy leczonej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowo również inne parametry, takie jak na przykład odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium II lub III istotnie różnią się od danych raportowanych w dostępnych publikacjach [47] (niski odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium I w warunkach polskich oraz istotnie wyższy dla stadiów III oraz IV).

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów, w których testowano zmiany pojedynczych parametrów nie odbiegają istotnie od rezultatu otrzymanego w analizie podstawowej. W scenariuszach minimalnym i maksymalnym w stosunku do wariantu podstawowego różnice istotnie rosną, jednak w tych wariantach zmianie ulega kilka parametrów jednocześnie (często na wartości charakterze skrajnym).

Podstawowym wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza nowego oraz kosztów całkowitych związanych z realizacją scenariusza istniejącego. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), jak również bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Szacowane zmiany wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z refundacji produktu leczniczego Opdivo® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

Parametr	Scenariusz	Koszty inkrementalne [PLN]		
		I rok	II rok	III rok
Wydatki inkrementalne	Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki NFZ na refundację niwolumabu	Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki NFZ na refundację ipilimumabu	Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKCYJNE BLOKI]

Rokowanie nowotworów przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego pozostaje złe, dlatego istnieje wyjątkowo duża, niezaspokojona potrzeba medycyna ukierunkowana na nowe opcje leczenia. W grupie chorych miejscowo zaawansowanych ryzyko nawrotu pozostaje wysokie, szczególnie u około 75% pacjentów z chorobą resztkową po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji. U pacjentów, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 41%.

W sytuacji braku opcji terapeutycznych dla leczenia uzupełniającego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym EC lub GEJC po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji, niwolumab spełnia warunki bycia terapią adjuwantową o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez negatywnego wpływu na jakość życia, która jest niezbędna do utrzymania większej liczby pacjentów bez progresji choroby.

W leczeniu pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku obecnym standardem leczenia pozostaje chemioterapia. Pięcioletnie przeżycie całkowite wynosi około 15% i w większości przypadków nie przekracza jednego roku. Dołączenie niwolumabu do chemioterapii istotnie wydłuża przeżycie oraz przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej.

Dodatkowo w tej grupie chorych istnieje ciągła potrzeba nowych metod leczenia, które mogą poprawić przeżywalność przy jednocześnie dobrze tolerowanym profilu bezpieczeństwa. Zaspokojeniem tej potrzeby jest skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem, nie zawierające chemioterapii, adresowane do grupy chorych z mniejszą masą nowotworu i z wolniejszym przebiegiem choroby, u których nie jest konieczne uzyskanie natychmiastowej odpowiedzi na leczenie.

Wraz z możliwością finansowania z środków płatnika publicznego terapii niwolumabem lekarze uzyskują dostęp do nowych schematów leczenia, dzięki zastosowaniu których wydłużony zostaje czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) oraz czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby (leczenie pierwszej linii ESCC) w porównaniu z obecną praktyką kliniczną. Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnego standardu leczenia.

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	11
Tabela 2. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanego raportu z 2021 roku [32].....	15
Tabela 3. Liczba nowych przypadków dla rozpoznai ICD-10 u pacjentów w wieku od 15 lat dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2010-2019 [27].....	15
Tabela 4. Prognozowana liczba nowych przypadków dla rozpoznai ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu w latach 2020-2022 i różnica procentowa pomiędzy 2018 a 2022 rokiem.....	16
Tabela 5. Liczba pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany – oszacowania na podstawie opublikowanej BIA z 2019 roku [33].....	17
Tabela 6. Liczba pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – oszacowania własne.....	18
Tabela 7. Wielkość populacji pacjentów, u których niwolumab może zostać zastosowany – podsumowanie.....	19
Tabela 8. Zachorowania na raka przełyku (ICD-10 C15) oraz żołądka (ICD-10 C16) w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [27].....	21
Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10 C15) oraz raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego spośród rozpoznai ICD-10 C16 w latach 2020-2026.....	22
Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej – parametry (leczenie uzupełniające EC lub GEJC).....	25
Tabela 11. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15 (leczenie uzupełniające EC lub GEJC).....	26
Tabela 12. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16 (leczenie uzupełniające EC lub GEJC).....	26
Tabela 13. Oszacowanie populacji docelowej: podsumowanie (leczenie uzupełniające EC lub GEJC).....	26
Tabela 14. Odsetki pacjentów zdiagnozowanych w stadium zaawansowania 1 z nawrotem choroby.....	27
Tabela 15. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15.....	28
Tabela 16. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: pacjenci zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16.....	29
Tabela 17. Dodatkowa populacji pacjentów dla leczenia uzupełniającego EC lub GEJC: podsumowanie.....	29
Tabela 18. Oszacowanie populacji docelowej – parametry (I linia leczenia ESCC).....	32
Tabela 19. Oszacowanie populacji docelowej – I linia leczenia ESCC.....	33
Tabela 20. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	33
Tabela 21. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	34
Tabela 22. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	34
Tabela 23. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	35
Tabela 24. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - I linia leczenia ESCC.....	35
Tabela 25. Wielkość przejścia rynku przez terapie z udziałem niwolumabu: parametry.....	37
Tabela 26. Wielkość populacji leczonej terapią uzupełniającą niwolumabem, która mogłaby otrzymać leczenie pierwszej linii zaawansowanego ESCC z udziałem niwolumabu – parametry.....	38
Tabela 27. Kalkulacja wielkości grupy leczonej terapią uzupełniającą niwolumabem, która mogłaby otrzymać leczenie pierwszej linii zaawansowanego ESCC z udziałem niwolumabu.....	38

Tabela 28. Prognozowana wielkość przejęcia rynku przez terapie z udziałem niwolumabu	39
Tabela 29. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - I linia leczenia ESCC	39
Tabela 30. Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu - leczenie uzupełniające EC lub GEJC	40
Tabela 31. Mediana czasu leczenia: badanie CheckMate 648	43
Tabela 32. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab	44
Tabela 33. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 34. Dawkowanie niwolumabu: leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	44
Tabela 35. Dawkowanie niwolumabu: leczenie pierwszej linii ESCC	45
Tabela 36. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab.....	46
Tabela 37. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających ipilimumab z uwzględnieniem RSS	46
Tabela 38. Dawkowanie ipilimumabu: leczenie pierwszej linii ESCC	46
Tabela 39. Koszty jednostkowe chemioterapii	47
Tabela 40. Dawkowanie chemioterapii: leczenie pierwszej linii ESCC	48
Tabela 41. Koszt całkowity na cykl chemioterapii: leczenie pierwszej linii ESCC.....	49
Tabela 42. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym	50
Tabela 43. Koszty jednostkowe podania leków w ramach chemioterapii	50
Tabela 44. Wielkość ryczałtu za diagnostykę w projektowanym programie lekowym	53
Tabela 45. Porównanie diagnostyki w istniejącym i projektowanym programie lekowym B.58	53
Tabela 46. Badania wykonywane w ramach wnioskowanego programu lekowego – monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	53
Tabela 47. Koszt porad ambulatoryjnych w ramach których wykonywane są badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia w ramach programu lekowego	54
Tabela 48. Koszt badania tomografii komputerowej (monitorowanie skuteczności leczenia)	54
Tabela 49. Kalkulacja wielkości ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	55
Tabela 50. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii	55
Tabela 51. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych: leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	56
Tabela 52. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych: leczenie pierwszej linii ESCC.....	57
Tabela 53. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych.....	58
Tabela 54. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach: leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	59
Tabela 55. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach: pierwsza linia ESCC.....	60
Tabela 56. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS, leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	61
Tabela 57. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS, leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	62
Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów, leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	63
Tabela 59. Warianty testowane w analizie wrażliwości: leczenie uzupełniające EC lub GEJC	64
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	65
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie uzupełniające EC lub GEJC.....	67

Tabela 62. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS, leczenie pierwszej linii ESCC	69
Tabela 63. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS, leczenie pierwszej linii ESCC	70
Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów, leczenie pierwszej linii ESCC	70
Tabela 65. Warianty testowane w analizie wrażliwości: leczenie pierwszej linii ESCC	71
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie pierwszej linii ESCC	73
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie pierwszej linii ESCC	75
Tabela 68. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS	78
Tabela 69. Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS	79
Tabela 70. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS	80
Tabela 71. Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS	82
Tabela 72. Łączny wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS	83
Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków	86

4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zapadalność na nowotwór złośliwy przełyku w latach 1999-2019 oraz prognozy na lata 2020-2026	22
Rysunek 2. Zapadalność na raka połączenia żołądkowo-przełykowego oraz raka dolnej części przełyku wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy żołądka w latach 1999-2019 oraz prognoza na lata 2020-2026	23
Rysunek 3. Oszacowanie populacji docelowej: leczenie uzupełniające EC lub GEJC	25
Rysunek 4. Oszacowanie populacji docelowej - I linia leczenia ESCC	31
Rysunek 5. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” - I linia leczenia ESCC	36
Rysunek 6. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” - I linia leczenia ESCC, rok trzeci	40
Rysunek 7. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+chemioterapia	41
Rysunek 8. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, niwolumab+ipilimumab	42
Rysunek 9. Krzywa czasu do dyskontynuacji leczenia - I linia leczenia ESCC, chemioterapia	42
Rysunek 10. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet (wariant z RSS)	78
Rysunek 11. Łączny koszt inkrementalny w podziale na rozpatrywane wskazania (wariant z RSS)	79
Rysunek 12. Łączne wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu (wariant z RSS)	80
Rysunek 13. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet (wariant bez RSS)	81
Rysunek 14. Łączny koszt inkrementalny w podziale na rozpatrywane wskazania (wariant bez RSS)	81
Rysunek 15. Łączne wydatki płatnika publicznego na refundację niwolumabu (wariant bez RSS)	82

5. PIŚMIENNICTWO

1. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. PLoS ONE 12(6):e0178420.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/167/REK/2022_02_10_BP_Rekomendacja_nr_14_2022_Opdivo_publikacja_BIP_REOPTR.pdf.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Karboplatyna w wybranych wskazaniach pozarejestryjnych opisanych kodami ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku. Raport Nr AOTM_RK_434_7/2014.
5. Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022.
6. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269-24283. doi:10.18632/oncotarget.8169
7. CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). Canadian Journal of Health Technologies, March 2022 Vol 2 Issue 3.
8. Cancer Research UK Oesophageal cancer incidence statistics, <https://www.cancerresearchuk.org/>
9. Chang L, Oelschlager B, Quiroga E et al.. Long-term Outcome of Esophagectomy for High-Grade Dysplasia or Cancer Found During Surveillance for Barrett’s Esophagus. *J GASTROINTEST SURG* 2006;10:341–346
10. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 07.2022.
11. Chennat J, Konda V, Ross A et al.. Complete Barrett’s Eradication Endoscopic Mucosal Resection: An Effective Treatment Modality for High-Grade Dysplasia and Intramucosal Carcinoma — An American Single-Center Experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2684–2692
12. Ciocirlan M, Lapalus M, Hervieu V et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy* 2007; 39; 24-29.
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. 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.
15. ██████████ 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 2021. Praca nieopublikowana.
16. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
17. deMan F, van Eerden R, Oomen-de Hoop E et al Efficacy and Toxicity of Weekly Carboplatin and Paclitaxel as Induction or Palliative Treatment in Advanced Esophageal Cancer Patients. *Cancers* 2019, 11, 826.
18. Didkowska J. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2021.
19. 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.
20. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H. et al. Optimum Treatment Strategy for Superficial Esophageal Cancer: Endoscopic Mucosal Resection versus Radical Esophagectomy *World J. Surg.* 25, 424–431, 2001
21. Hanemaaijer S, Kok I, Fehrmann R et al. Comparison of Carboplatin With 5-Fluorouracil vs. Cisplatin as Concomitant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2020, vol 10, article 761.

22. <http://onkologia.org.pl/rak-przełyku-2/>
23. https://www.cancertherapyadvisor.com/wp-content/uploads/sites/12/2018/12/head_neck_0418_7935.pdf. Dostęp: 07.2022.
24. 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.
25. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii raka przełyku oraz raka połączenia przełykowo-żołądkowego w Polsce, badanie ankietowe, kwiecień 2022.
26. Kowalczyk M, Piątek M, Imielska Zdunek D, Boratyn-Nowicka A. Oesophageal cancer — case report and literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 30–33.
27. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
28. Krajowy Rejestr Nowotworów, O nowotworach. Baza wiedzy. Żołądek, <http://onkologia.org.pl/rak-zoladka/>
29. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r.
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2022.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 – February 11, 2022. NCCN.org.
32. Nivolumab (Opdivo®) trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Kraków – październik 2021.
33. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Kraków – marzec 2019.
34. Nivolumab w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka przełyku. Badanie ankietowe, styczeń 2023.
35. Nivolumab w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Badanie ankietowe, styczeń 2023.
36. 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.
37. Pech O, Behrens A, May A et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200–1206.
38. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, red. Potemski P, Polkowski W. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
39. Prasad G, Wu T, Wigle D et al. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2009 September ; 137(3)
40. Projekt rozszerzenia programu lekowego B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16).
41. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
42. 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.
43. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T, Endoscopic Mucosal Resection for Early Cancers of the Upper Gastrointestinal Tract. *J Clin Oncol* 23:4490-4498.

44. ██████████ i wsp., Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieopera-cyjnego, nawracającego lub przerzu-towego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) – analiza wpływu na system ochrony zdro-wia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021.
45. ██████████ i wsp., Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2022.
46. Tanaka T, Matono S, Nagano T, et al. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY* Volume 73, No. 1 : 2011.
47. Then EO, Lopez M, Saleem S, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Data-base Analysis. *World J Oncol.* 2020;11(2):55-64. doi:10.14740/wjon1254
48. 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.)
49. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesopha-geal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):476-484. doi:10.1007/s10120-014-0402-y
50. Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządze-nie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
51. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządze-nie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemiotera-pia [z późniejszymi zmianami].
52. 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].
53. 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 programy lekowe [z późniejszymi zmianami, w tym zarządzeniem nr 160/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r.].
54. Zastosowanie niwolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu raka przełyku. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, maj 2022.
55. Zastosowanie niwolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu chorych na raka przełyku cz.2. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, czerwiec 2022.