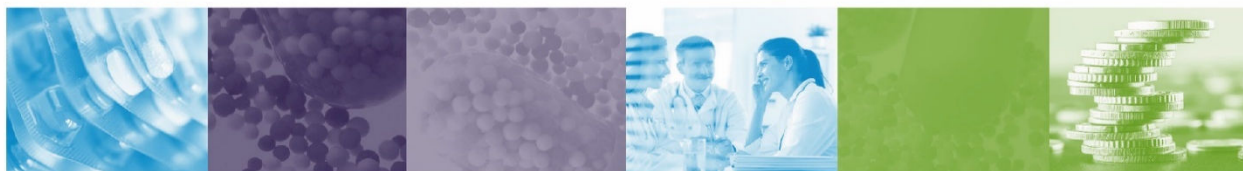


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



NIWOLUMAB (OPDIVO®) I IPILIMUMAB (YERVOY®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13.12.2021

W dniu 15 lipca 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.29.2022.BK.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Stan aktualny.....	9
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	24
1.4. Założenia analizy.....	26
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	28
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	28
2.2. Forma analizy.....	28
2.3. Perspektywa analizy.....	29
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	29
2.5. Populacja docelowa.....	29
2.6. Rozpowszechnienie.....	41
2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	42
2.8. Koszty.....	44
2.9. Obliczenia.....	46
2.10. Analiza wrażliwości.....	47
3. WYNIKI ANALIZY	49
3.1. Populacja docelowa.....	49
3.2. Scenariusz istniejący.....	49
3.3. Scenariusz nowy.....	51
3.4. Wydatki inkrementalne.....	52
3.5. Podsumowanie.....	53
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	55
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	55
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	55
5. PODSUMOWANIE.....	57
6. WNIOSKI	59
7. OGRANICZENIA	60
8. DYSKUSJA	61

9. BIBLIOGRAFIA	63
10. SPIS ELEMENTÓW.....	66
10.1. Spis tabel.....	66
10.2. Spis rysunków	68
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	69
ANEKS A.	71
A.1. Analiza wrażliwości.....	71
A.2. Epidemiologia	73
A.3. Wyniki badania ankietowego	75

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
dMMR	Zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (<i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DoT	Czas trwania leczenia (<i>Duration of Treatment</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IPI	Ipilimumab
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mCRC	Zaawansowany rak jelita grubego (<i>Metastatic Colorectal Cancer</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability-High</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Nivolumab (<i>Nivolumab</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SoC	Standard postępowania (<i>Standard of Care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumabem (NIV, produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu systemowym dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL).

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkty Opdivo® i Yervoy® będą finansowane w ramach PL B.4 (leczenie zaawansowanego raka jelita grubego) o odpowiednio zmienionych zapisach.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zawierające wskaźniki zapadalności na nowotwory w Polsce. Do określenia odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacyjne wykorzystano polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne oraz opinie polskich ekspertów klinicznych. Przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, monitorowania po progresji oraz koszty opieki terminalnej. Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wyznaczonych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych skumulowanych na koniec roku kalendarzowego w zależności od cyklu rozpoczęcia terapii dla danej grupy pacjentów, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia uwzględnionych interwencji.

W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego (i pacjentów) w scenariuszu istniejącym, czyli przy utrzymaniu aktualnych zasad refundacji leków stosowanych w populacji docelowej oraz w scenariuszu nowym, przy założeniu finansowania niwolumabu ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych. Finałnie wyznaczono wydatki inkrementalne stanowiące różnicę w wydatkach w scenariuszu nowym i istniejącym, wskazujące dodatkowe wydatki/oszczędności wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w analizowanym problemie.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w

scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

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

Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED] Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach wielu programów lekowych obejmujących leczenie różnego typu nowotworów (rak płuca, czerniak skóry lub błon śluzowych, rak nerki, rak narządów głowy i szyi, chłoniak Hodgkina).

Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej wysokiej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Immunoterapia ta jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej wśród chorych z dMMR/MSI-H mCRC. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumabem (NIV, produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu systemowym dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Standard postępowania w raku jelita grubego (SoC), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne refundowane w Polsce, uzależniony jest od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach *RAS* i *BRAF* i obejmuje:

- chemioterapię opartą o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina):
 - w monoterapii,
 - w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);
- terapię opartą o triflurydynę/typiracyl;
- anty-VEGF w monoterapii (cetuksymab, panitumumab).

Cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab, aflibercept i triflurydyna/typiracyl finansowane są w ramach programu lekowego B.4 (leczenie zaawansowanego raka jelita grubego), zaś pozostałe z wymienionych leków finansowane są w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H, po uprzedniej terapii opartej o fluoropirymidynę preferowane jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów

punktu kontrolnego, m.in. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Na chwilę obecną żaden z tych leków dedykowany pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC.

Udziały terapii wchodzących w skład komparatora w analizie podstawowej wyznaczono na podstawie konsensusu polskich ekspertów oraz na podstawie wyników uzupełniającego badania ankietowego wśród polskich ekspertów, uwzględniając w ten sposób schematy leczenia stosowane w praktyce klinicznej w Polsce [2, 3]. Poniżej przedstawiono podsumowanie składu SoC uwzględnionego w analizie. Szczegółowe dane odnośnie rozkładu terapii na poszczególne linie terapii przedstawiono w analizie ekonomicznej [4].

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

Aktualnie w ramach programu lekowego terapię otrzymuje 4093 pacjentów (stan na I połowę 2021 roku). Dane dotyczące pacjentów stosujących chemioterapię (CTH) raportowane przez NFZ nie pozwalają na wyznaczenie liczby pacjentów z analizowanej populacji stosujących CTH.

Tabela 2.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.4

Substancja czynna	2020	I poł. 2021
Bewacyzumab	1351	912
Cetuksymab	1572	1 194
Panitumumab	956	703
Aflibercept	370	282

Substancja czynna	2020	I poł. 2021
Triflurydyna/Typiracyl	1845	1 002
Łącznie ^a	6094	4 093

a) w 2020 r. 5 295 unikatowych pacjentów (u części w ciągu roku stosowana więcej niż jedna terapia dostępna w ramach PL); dla I poł. 2021 brak danych dotyczących liczby unikatowych pacjentów

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – 2021 r.

Definicję oraz oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023 przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (stan na 2021 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	■

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano do oszacowania wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około ■.

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

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [5], obecnie NIV jest finansowany w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34);
- B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);
- B.100 Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

NIV w programie B.59 jest refundowany od lipca 2016 roku, w programie B.52 od września 2019 roku. W pozostałych programach finansowanie rozpoczęto w maju 2018 roku. Na podstawie dostępnych danych NFZ [6, 7] w 2020 roku NIV było leczonych 2 397 pacjentów oraz 2 138 pacjentów w I półroczu 2021 roku. (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych NIV w 2020 r.	Liczba pacjentów leczonych NIV w I poł. 2021 r.
B.6	930	760
B.10	446	381
B.52	243	151
B.59	731	806

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych NIV w 2020 r.	Liczba pacjentów leczonych NIV w I poł. 2021 r.
B.100	47	40
Razem	2 397	2 138

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8] niwolumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
- w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych,
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
- w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów,
- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem,
- w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką

niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu 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.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie zaczerpnięto z:

- analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [9] (stan na rok 2019),
- analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca”, ocenianej przez AOTMiT [10] (stan na rok 2020),
- odnalezionych danych epidemiologicznych dla wskazań nieuwzględnionych w powyższych analizach.

1.2.5.1. WSKAZANIA UWZGLĘDNIONE WE WCZEŚNIEJ OCENIANYCH ANALIZACH WPŁYwu NA BUDŻET

W poniższej tabeli zestawiono liczebności populacji określone na podstawie wcześniej ocenianych analiz wpływu na budżet dla NIV [11, 12] (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie – dane z wcześniejszych analiz dla NIV

Wskazanie	Liczba pacjentów	Źródło
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730	
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365	
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii)	4 699	
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	■	[11, 12]
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699	
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych	742	

Wskazanie	Liczba pacjentów	Źródło
pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem		
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	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	180	
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190	

1.2.5.2. RAK PRZEŁYKU

Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem przełyku (kod wg klasyfikacji ICD-10: C15) zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór przełyku w latach 1999-2018 [13]. W celu uwzględnienia populacji dorosłych pacjentów (zgodnie ze wskazaniem dla NIV) założono, że liczba nowych przypadków odpowiadać będzie zapadalności z KRN dla osób w wieku 15 lat i powyżej. Założenie wynika ze sposobu raportowania danych w bazie KRN. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2021-2022. W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań w ostatnich latach (2016-2018) oraz prognozę (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań raka przełyku (C15)	1489	1403	1468	1413	1423	1432	1442
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

Dalsze oszacowanie przeprowadzono zgodnie z metodyką przyjętą w raporcie NICE z 2021 roku dla NIV w leczeniu uprzednio leczonego nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka przełyku (TA707) [14]. W kolejnym kroku niezbędne było określenie:

- odsetka osób z nieoperacyjnym zaawansowanym stadium choroby I-IVA,
- odsetka osób w stadium IVB choroby,
- odsetka osób z resekcyjnym stadium choroby I – IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej,
- odsetka osób z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym,
- odsetka osób, u których zastosowano chemioterapię w I linii,
- odsetka osób, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w pierwszej linii leczenia zastosowana została chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Rozkład pacjentów ze względu na wymienione wyżej kryteria, określono w oparciu o wspomniany raport NICE [14] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.

Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem przełyku

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I-IVA w momencie diagnozy	62%
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym stadium choroby I-IVA w momencie diagnozy	3%
Odsetek pacjentów w stadium choroby IVB w momencie diagnozy	35%
Odsetek pacjentów z resekcyjnym stadium choroby I do IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej	44%
Odsetek pacjentów z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym	31,5%
Odsetek pacjentów, u których zastosowano chemioterapię w I linii	69,9%
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii	41,5%

Źródło: raport NICE [14]

W poniższej tabeli (Tabela 9) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem przełyku kwalifikujących się do leczenia NIV w monoterapii zgodnie z zapisem ChPL [8]. Potencjalna liczba osób kwalifikująca się do leczenia wyniesie 86 w 2022 roku.

Tabela 9.

Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba nowych rozpoznań raka przełyku (C15) – 2022 r.	1442	Tabela 7
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadiem choroby I-IVA w momencie diagnozy (A)	894	62% z 1442
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym stadiem choroby I-IVA (B)	43	3% z 1442
Liczba pacjentów w stadium choroby IVB (C)	505	35% z 1442
Liczba wszystkich pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (D)	548	B + C
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadiem choroby I do IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej (E)	393	44% z 894
Liczba wszystkich pacjentów z nawracającą i nieoperacyjną zaawansowaną postacią choroby	941	D + E
Liczba pacjentów z rakiem przełyku o typie płaskonabłonkowym	297	31,5% z 941
Liczba pacjentów, u których zastosowano chemioterapię w I linii	207	69,9% z 297
Liczba pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w I linii i którzy mogą rozpocząć leczenie w drugiej linii	86	41,5% z 207

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

Ze względu na możliwość stosowania NIV w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii, niezbędne było określenie odsetka pacjentów z postacią resekcyjną choroby oraz z brakiem całkowitej odpowiedzi patologicznej po zastosowanej chemioradioterapii. W celu wyznaczenia tych odsetków skorzystano z publikacji Murphy 2017 [15] (publikacja cytowana w badaniu rejestracyjnym dla NIV – CheckMate 577 [16]), Cheedella 2013 [17] oraz z raportu NICE z dla NIV w leczeniu uprzednio leczonego nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka przełyku (TA707) [14].

Zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym wyżej dla populacji pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku, 941 pacjentów spośród 1442 nowodiagnozowanych stanowią pacjenci w nieoperacyjnym stadium choroby (por. Tabela 9). W konsekwencji przyjęto, że pozostali, tj. 501 pacjentów, stanowią będą roczną liczbę pacjentów z resekcyjnym rakiem przełyku. W konsekwencji założono, że u 501 pacjentów rocznie zostanie zastosowany zabieg operacyjny połączony z chemioterapią (neo-)adjuwantową.

Ponadto odsetek pacjentów z chorobą resztkową (tj. z brakiem całkowitej odpowiedzi patologicznej) określono na podstawie badań Murphy 2017 oraz Cheedella 2013 (odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną wynosiły w tych badaniach odpowiednio 23,93% oraz 24,3%).

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii (Tabela 10).

Tabela 10.

Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po chemioradioterapii

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba pacjentów z rakiem przełyku, u których zostanie zastosowany zabieg operacyjny	501	1442 – 941 (Tabela 9)
Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią po zastosowanej chemioradioterapii	121	24% ^a z 501
Liczba pacjentów, u których można zastosować leczenie NIV ^b	384	Różnica powyższych wartości

a) średnia ważona odsetka całkowitej odpowiedzi patologicznej i całkowitej liczby populacji – Blum Murphy 2017 (N=911, całkowita odpowiedź patologiczna 23,93%), Cheedella 2013 (N=284, całkowita odpowiedź patologiczna 24,3%)

1.2.5.3. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

Potencjalną liczbę pacjentów chorych na nieoperacyjnego złośliwego międzybłonia płucnej, u których możliwe jest zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia, wyznaczono w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności (kod wg klasyfikacji ICD-10: C45) w latach 1999-2018 [13]. Ze względu na sposób raportowania danych uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, jednak ze względu na wyższą i przeważającą zapadalność na międzybłonia płucnej w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę na lata 2021-2022 (Tabela 11).

Tabela 11.

Liczba nowych zachorowań na międzybłonia płucnej w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań międzybłonia płucnej (C45)	317	326	272	352	363	375	387
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

W oparciu o analizę złożoną w NICE dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z noworozpoznany międzybłoniakiem płucnej [18], odnaleziono badanie retrospektywne Bass 2020 [19], przeprowadzone wśród pacjentów z noworozpoznany międzybłoniakiem płucnej w Anglii w latach 2013-2017, na podstawie którego określono odsetek pacjentów z postacią operacyjną choroby w momencie rozpoznania. Odsetek ten wynosił 6,5%. Wartość ta jest zbliżona do odsetka z publikacji Krzakowski 2010 [20], w której wskazano, że niespełna 10% chorych w chwili rozpoznania choroby kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego.

Potencjalna liczba pacjentów z nieoperacyjną postacią międzybłoniaka opłucnej, u której zastosować można niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem wynosić będzie 351 osób w 2021 roku oraz 362 osoby w 2022 roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych rozpoznań międzybłoniaka opłucnej (C45)	387	KRN – prognoza
Odsetek pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby	93,5%	Analiza NICE dla NIV+IPI [18], Baas2020 [19]
Liczba pacjentów z nieoperacyjną postacią międzybłoniaka opłucnej	362	

1.2.5.4. RAK JELITA GRUBEGO

[Redacted text block]

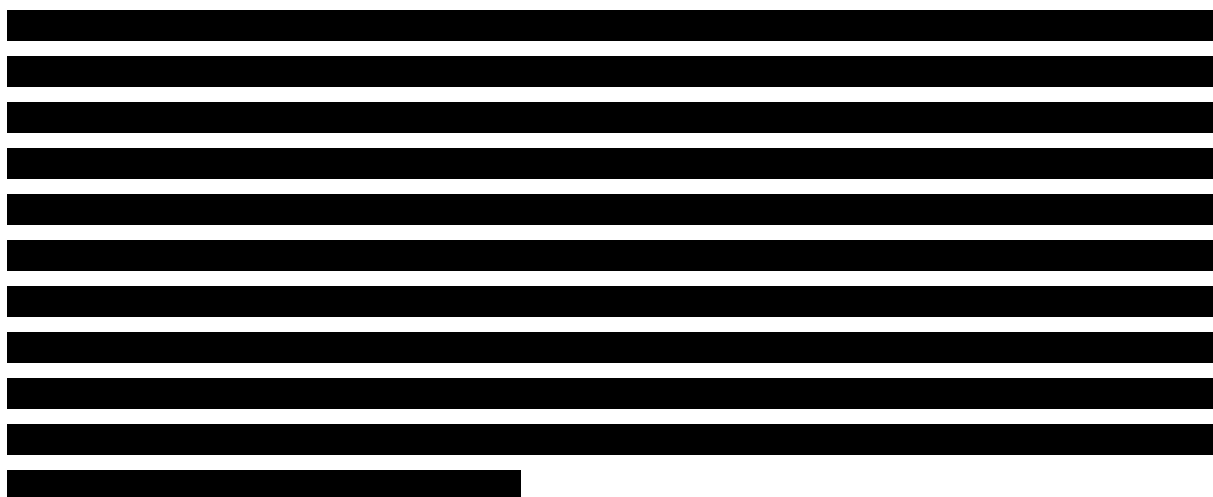
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



1.2.5.5. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY – PIERWSZA LINIA

Liczebność populacji pacjentów w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [9]. Zgodnie z ChPL niwolumab może być również stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w powyższej populacji oraz w populacji pacjentów w rokowaniu korzystnym.

W powyższej analizie określono liczbę dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym, u których może być zastosowany niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii.



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

1.2.5.6. GRUCZOLAKORAK ŻOŁĄDKA, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO LUB PRZEŁYKU

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (kod wg klasyfikacji ICD-10: C16) oraz przełyku (ICD-10: C15) zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na wymienione nowotwory w latach 1999-2018. W celu uwzględnienia populacji dorosłych pacjentów (zgodnie ze wskazaniem dla NIV) założono, że liczba nowych przypadków odpowiadać będzie zapadalności z KRN dla osób w wieku 15 lat i powyżej. Założenie wynika ze sposobu raportowania danych w bazie KRN.

Ze względu na nieliniowość i fluktuacje (wzrosty i spadki) w zakresie liczby nowych przypadków zachorowań na raka żołądka w latach 1999-2018 w celu oszacowania potencjalnej liczby nowych pacjentów w kolejnych latach obliczono średnią liczbę zdiagnozowanych pacjentów wykorzystując w tym celu dane z ostatnich pięciu lat (2014-2018) i przyjmując, że taki trend utrzyma się w kolejnych latach (Tabela 15). Ze względu na fakt, iż rak połączenia przełykowo-żołądkowego jest jedną z postaci gruczolakoraka żołądka, nie wyodrębniano go z grupy C16.

Tabela 15.

Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób w wieku powyżej 15 lat – prognoza

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań raka żołądka (C16)	5536	5463	5395	5214	5106	5343	5304	5272	5248
Źródło	Dane KRN					Prognoza ^a			

a) średnia liczba nowych zachorowań na raka żołądka z pięciu poprzednich lat

Do danych o liczbie nowych zachorowań na raka przełyku dopasowano trend liniowy i przeprowadzono prognozę liniową na lata 2021-2022. W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań w ostatnich latach (2016-2018) oraz prognozę (Tabela 7).

Tabela 16.

Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań raka przełyku (C15)	1489	1403	1468	1413	1423	1432	1442
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

W celu określenia potencjalnej liczby pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano odsetki raportowane w publikacjach odnalezionych w wyniku niesystematycznego przeglądu.

Kolejne kroki oszacowania populacji z gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego spełniających kryteria z ChPL obejmowały określenie:

- odsetka pacjentów w stadium zaawansowanym choroby (stadium III i IV),
- odsetka pacjentów z gruczolakorakiem żołądka,

- odsetka pacjentów z mutacją HER-2 ujemną raka żołądka,
- odsetka pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 .

W poniższej tabeli zestawiono odnalezione odsetki wykorzystane do oszacowania potencjalnej liczby pacjentów z gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (Tabela 8).

Tabela 17.

Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowanej choroby	83%	Więckowska 2015 [28]
Odsetek pacjentów z gruczolakiem żołądka	95%	KRN [13]
Odsetek pacjentów z mutacją HER-2 ujemną	78%	Bang 2010 [29]
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	61%	Janjigian 2021 [30]

W poniższej tabeli (Tabela 9) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji z rakiem żołądka zgodnie z zapisem ChPL. Potencjalna liczba osób kwalifikująca się do leczenia wyniesie 1965 w 2022 roku.

Tabela 18.

Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 ≥ 5

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba nowych rozpoznań raka żołądka (C16) – 2022 r.	5248	Tabela 15
Liczba pacjentów w stadium zaawansowanej choroby	4346	83% z 5248
Liczba pacjentów z gruczolakiem żołądka	4129	95% z 4346
Liczba pacjentów z gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z mutacją HER-2 ujemną	3216	78% z 4129
Liczba pacjentów z gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 ≥ 5	1965	61% z 3216

Kolejne kroki oszacowania populacji z gruczolakiem przełyku spełniających kryteria z ChPL obejmowały określenie:

- odsetka pacjentów w stadium zaawansowanej choroby (stadium III i IV),
- odsetka pacjentów gruczolakiem przełyku,
- odsetka pacjentów z mutacją HER-2 ujemną,
- odsetka pacjentów z PDL-1 CPS ≥ 5 .

W poniższej tabeli zestawiono odnalezione odsetki wykorzystane do oszacowania potencjalnej liczby pacjentów z gruczolakiem przełyku (Tabela 19).

Tabela 19.

Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym gruczolakiem przełyku

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowanej choroby	81%	Więckowska 2015 [28]
Odsetek pacjentów z gruczolakiem przełyku	10%	KRN [13]
Odsetek pacjentów z mutacją HER-2 ujemną	78%	Chan 2012 [31]
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	56%	Janjigian 2021 [30]

W tabeli (Tabela 20) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji z rakiem przełyku zgodnie z zapisem ChPL. Potencjalna liczba osób kwalifikująca się do leczenia wyniesie 51 w 2022 roku.

Tabela 20.

Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba nowych rozpoznań raka przełyku (C15) – 2022 r.	1442	Tabela 7
Liczba pacjentów w stadium zaawansowanej choroby	1161	81% z 1442
Liczba pacjentów z gruczolakiem przełyku	116	10% z 1161
Liczba pacjentów z gruczolakiem przełyku mutacją HER-2 ujemną	91	78% z 116
Liczba pacjentów z gruczolakiem przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	51	56% z 91

W poniższej tabeli przedstawiono sumaryczną liczbę pacjentów z rakiem żołądka lub przełyku, w której możliwe będzie zastosowanie NIV zgodnie z zapisami ChPL (Tabela 21).

Tabela 21.

Potencjalna liczebność populacji u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami, HER-2 ujemnym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	1965
Liczba pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami, HER-2 ujemnym gruczolakiem przełyku z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	51
Suma	2016

1.2.5.7. PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentów, u których może być zastosowany NIV w poszczególnych populacjach (Tabela 22).

Tabela 22.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie

	Wskazanie	Liczba pacjentów
Czerniak	Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730
	Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii)	4 699
	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	■
Rak nerkowokomórkowy	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (w tym leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem)	■
Chłoniak Hodgkina	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyńą	59
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	180
Rak urotelialny	Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190
Rak przełyku	Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku	86
	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej	384
Międzybłoniak opłucnej	Pierwsza linia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	362
Rak jelita grubego	Rak 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	■
Gruczołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	Wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	2016
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których NIV może być zastosowany		22 696

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie NIV jest finansowany w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34);

- B.10 *Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)* (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną);
- B.52 *Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;*
- B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);*
- B.100 *Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).*

W analizie założono, że preparat Opdivo® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym mCRC spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [32] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla NIV jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
- podobna skuteczność.

Nazwa grupy limitowej 1144.0, Niwolumab, do której należy NIV, nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że NIV we wnioskowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych [5]. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych [5]. Jednocześnie każda z przedstawionych substancji finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tabela 23).

Tabela 23.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50; B.116.; B.120.
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.
Cetuksymab	1057.0, Cetuximab	B.4.; B.52.
Dazatynib	1059.0, Dazatynib	B.14.; B.65.

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.; B.127.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Inflixymab	1050.3, blokery TNF – inflixymab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Lenalidomid	1120.0, Lenalidomid	B.54.; B.84.
Niwolumab	1144.0, Niwolumab	B.6.; B.10.; B.52.; B.59; B.100.
Rytuksymab	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.75.
Sorafenib	1078.0, Sorafenib	B.3.; B.5.; B.10.; B.119.
Sunitynib	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.8.; B.10.; B.53.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2022 roku do 31 grudnia 2023 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Populację docelową niniejszej analizy określono w oparciu o dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów [33] oraz odnalezione dane epidemiologiczne, uzupełnione danymi ze stanowiska ekspertów klinicznych oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego [3].
- W scenariuszu istniejącym założono 100% rozpowszechnienia SoC. Udziały poszczególnych składowych SoC określono w oparciu o stanowisko ekspertów klinicznych oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego [3]. Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o opinie polskich ekspertów.
- Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet znajduje się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego.
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty kwalifikacji do PL, koszty monitorowania stanu pacjentów w trakcie terapii i po wystąpieniu progresji choroby, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.
- W analizie przyjęto, że w kolejnych 4-tygodniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.

- Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem obliczonych w ramach analizy ekonomicznej skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia.

W poniższej tabeli (Tabela 24) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 24.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowych rozpoznań raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)	KRN	[33]
	Rozkład pacjentów z CRC ze względu na stadium choroby w momencie diagnozy	Dane literaturowe, badanie ankietowe	[3, 27, 34]
	Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające z OXA	Badanie ankietowe	[3]
	Odsetek pacjentów z progresją do stadium lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego	Dane literaturowe	[21]
	Odsetek pacjentów leczonych w ramach poszczególnych linii terapii	Badanie ankietowe	[3]
	Odsetek pacjentów poddawanych terapii skojarzonej fluoropirymidyną	Konsensus ekspertów, badanie ankietowe	[2, 3]
	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	Badanie ankietowe	[3]
	Odsetek pacjentów diagnozowanych w kierunku MSI-H/dMMR	Badanie ankietowe	[3]
	Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR	Dane literaturowe	[22–26]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie	-
	Scenariusz nowy	Badanie ankietowe	[3]
Udziały	I linia	Badanie ankietowe	[3]
	Kolejne linie	Badanie ankietowe	[3]
Koszty	NIV, IPI	Dane Wnioskodawcy	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[4]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Opdivo®. Na podstawie odnalezionych źródeł danych i opinii polskich ekspertów oszacowano liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy, tj. od 1 stycznia 2022 do 31 grudnia 2023.
2. Na podstawie opinii polskich ekspertów oszacowano rozpowszechnienie niwolumabu i ipilimumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
3. Koszty na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2022–2023 dla:
 - a. scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Opdivo® i Yervoy® ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® i Yervoy® ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.
5. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® (dołączonego do pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej [35]), umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Arkusze kalkulacyjny analizy wpływu na budżet znajduje się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku 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 [36], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Współpłacenie za leki nie występuje w przypadku leków uwzględnionych w analizie, zatem perspektywa płatnika oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów są tożsame. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 stycznia 2022 do 31 grudnia 2023.

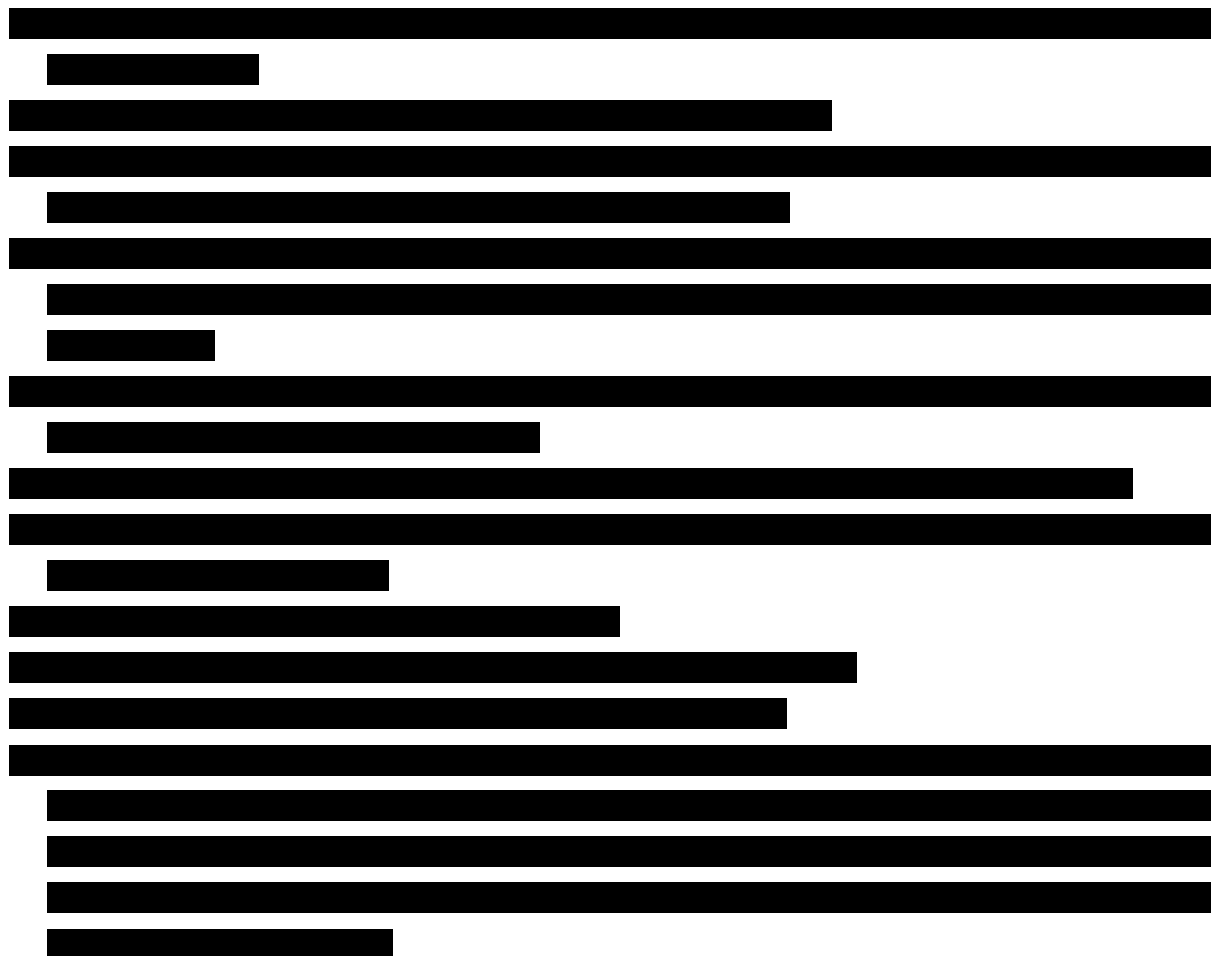
Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [37] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [32], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym, 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Populacja docelowa

2.5.1. Definicja

Populację docelową analizy określono zgodnie z zapisami programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C20)” zmodyfikowanymi tak, aby program ten obejmował finansowanie ze środków publicznych terapii NIV + IPI.

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



W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [38],
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) [28],
- dane literaturowe,
- opinie ekspertów [2, 3].

2.5.2. Źródła danych

Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne zidentyfikowane w literaturze, dane sprawozdawane przez NFZ oraz stanowiska polskich ekspertów i wyniki przeprowadzonego na potrzeby analizy badania ankietowego [2, 3].

Wartości poszczególnych parametrów determinujących liczbę pacjentów z mCRC, przebiegu leczenia i rozpowszechnienia terapii stosowanych obecnie zostały skalibrowane w celu uzyskania spójności z danymi dotyczącymi zgonów z powodu CRC raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów [38] oraz danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów stosujących poszczególne leki dostępne w ramach programu lekowego dla mCRC [39].

W toku prac mających na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej zidentyfikowano 2 analizy wpływu na budżet dla leków stosowanych w mCRC (Erbitux® [40] oraz Vectibix [34]), które były oceniane przez AOTMIT. Wspomniane dokumenty zostały przeanalizowane pod kątem źródeł danych, które potencjalnie mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie. W celu identyfikacji dodatkowych źródeł danych przeprowadzono przeszukanie w bazie PubMed [41] i zidentyfikowano 1 publikację prezentującą dane potencjalnie przydatne w niniejszej analizie – Bouvier 2021 [42] (szczegóły odnośnie przeszukania zamieszczono w aneksie (rozdział A.2)).

2.5.3. Obliczenia

Populację docelową analizy stanowią zarówno pacjenci diagnozowani z CRC w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, jak i pacjenci zdiagnozowani w stadium operacyjnym, u których progresja do stadium lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego wystąpi w przebiegu choroby. Dodatkowo kwalifikacja do terapii NIV + IPI wymaga spełnienia kryteriów związanych z uprzednio podjętym leczeniem. W konsekwencji do wnioskowanego PL w danym roku kalendarzowym kwalifikowani mogą być pacjenci, u których CRC zdiagnozowano w tym samym roku, jak również w latach poprzednich. Szczegółowe modelowanie przebiegu choroby i leczenia z uwzględnieniem czasu od diagnozy CRC, po którym spełnione będą kryteria kwalifikacji do PL, ze względu na brak odpowiednich danych nie jest jednak możliwe. Możliwe jest natomiast oszacowanie, jaka część spośród pacjentów diagnozowanych z CRC w całym przebiegu choroby/leczenia spełniać będzie kryteria kwalifikacji do PL.

Na potrzeby analizy dla uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci diagnozowani w danym roku z CRC, którzy w całym przebiegu choroby/leczenia spełniać będą kryteria kwalifikacji do PL, będą je spełniać już w roku diagnozy CRC. Założenie takie prowadzi do zawyżenia liczebności populacji docelowej poprzez zbyt szybkie przypisanie części pacjentów spełnienia kryteriów kwalifikacji PL, jednak jest to równoważone pominięciem w obliczeniach pacjentów zdiagnozowanych z CRC w latach poprzedzających, którzy kryteria kwalifikacji do PL spełnialiby w latach 2022-2023. Biorąc pod uwagę rosnący trend liczby pacjentów zdiagnozowanych z CRC w Polsce (por. rozdz. 2.5.3.1.1), powyższy sposób obliczeń można uznać za konserwatywny.

Dodatkowo możliwość kwalifikacji do wnioskowanego PL nie jest ograniczona stosowaniem przez pacjentów kolejnych linii leczenia (np. pacjent kwalifikujący się do PL w 2. linii terapii może kwalifikować się do PL również na dalszym etapie leczenia – w 3. czy 4. linii terapii). W związku z tym w początkowym okresie refundacji NIV + IPI populacja docelowa obejmować będzie:

- pacjentów nowych – nie spełniających kryteriów kwalifikacji do terapii NIV + IPI nigdy wcześniej (I linia terapii po nawrocie po leczeniu uzupełniającym z OXA, II linia terapii w pozostałych przypadkach),

- pacjentów, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do terapii NIV + IPI już na wcześniejszym etapie leczenia, ale wtedy terapia NIV + IPI nie była refundowana / nie było ukształtowane jej rozpowszechnienie (II, III, IV linia terapii).

W związku z powyższym w przedstawionych w dalszych podrozdziałach oszacowaniach uwzględniono dane dotyczące przebiegu leczenia pacjentów z CRC w kolejnych liniach leczenia.

2.5.3.1. NOWI PACJENCI Z CRC W STADIUM LOKALNIE ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM

2.5.3.1.1. Zachorowalność CRC

Krajowy Rejestr Nowotworów

Dane odnośnie do liczby nowych przypadków rozpoznania raka jelita grubego w Polsce w latach 1999 – 2018 zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [13]. Baza Krajowego Rejestru Nowotworów zawiera informacje dotyczące między innymi liczby zachorowań oraz zgonów na choroby onkologiczne (wg kodu ICD-10) w Polsce. Na podstawie danych opublikowanych na stronie KRN dotyczących zapadalności na raka jelita grubego w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).

Do danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem jelita grubego w kolejnych latach dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2019-2023.

Tabela 25.

Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2019-2023

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN			
1999	5 603	5 194	10 797
2000	5 819	5 310	11 129
2001	6 286	5 463	11 749
2002	6 359	5 608	11 967
2003	6 973	5 943	12 916
2004	6 920	5 956	12 876
2005	7 485	6 212	13 697
2006	7 557	6 062	13 619
2007	7 892	6 352	14 244
2008	7 950	6 491	14 441
2009	8 251	6 752	15 003
2010	8 613	6 954	15 567
2011	8 821	7 105	15 926

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
2012	9 338	7 381	16 719
2013	9 461	7 716	17 177
2014	9 861	7 881	17 742
2015	10 169	7 956	18 125
2016	10 336	7 974	18 310
2017	10 078	7 944	18 022
2018	10 445	7 957	18 402
Prognoza			
2019	-	-	19 415
2020	-	-	19 843
2021	-	-	20 271
2022	-	-	20 699
2023	-	-	21 127

Mapy Potrzeb Zdrowotnych

Dodatkowo przeanalizowano dane odnalezione w publikacji Więckowska 2015 [28]. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane z NFZ. W publikacji zamieszczono dane dla nowotworów okrężnicy (kod ICD-10 C18, C19) oraz nowotworów odbytnicy i odbytu (kod ICD-10 C20, C21). Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN mogą być niekompletne, zaś wyznaczona średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla nowotworów okrężnicy, odbytnicy i odbytu może wynosić 74%.

Tabela 26.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [28]

Rok	KRN	KRN + NFZ	Kompletność danych z KRN ^a
2010	15 878	22 009	72%
2011	16 302	22 000	74%
2012	16 251	21 742	75%
Średnia			74%

Dane z Map Potrzeb Zdrowotnych obejmują okres 2010-2012. Na przestrzeni czasu sprawozdawczość w bazie KRN mogła ulec zmianie. Nie odnaleziono nowszych źródeł danych pozwalających na walidację danych KRN. Finalnie w analizie wykorzystano dane raportowane przez KRN – oszacowania przeprowadzone z ich uwzględnieniem zostały bowiem zaakceptowane przez polskich ekspertów, a wyniki przeprowadzonych na ich podstawie oszacowań zostały zwalidowane z danymi NFZ z realizacji programu lekowego B.4 dotyczącymi liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu.

2.5.3.1.2. Stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy CRC

W Mapach Potrzeb Zdrowotnych przedstawiono strukturę zachorowań w podziale na stadium choroby nowotworów okrężnicy, odbytnicy i odbytu (ICD-10 C18-C21). Zdiagnozowani w stadium IV stanowili 32,52% (dane na rok 2012) pacjentów, a pozostali pacjenci zostali zdiagnozowani w stadium I-III. [28]

W ocenianych przez AOTMiT analizach wpływu na budżet dla leku Erbitux® [40] oraz Vectibix [34] odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania w populacji pacjentów z CRC przyjęto na poziomie 24,80%. Wartość ta została oszacowana na podstawie danych odnalezionych w europejskich rejestrach nowotworów dla Czech, Słowacji, Irlandii oraz Słowenii. Dodatkowo, w ramach przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy przeszukania (szczegóły w rozdziale A.2) zidentyfikowano publikację Bouvier 2021 [42], prezentującą dane dotyczące leczenia pacjentów z mCRC w 10 państwach europejskich, w tym w Polsce. Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym dla Polski wyniósł we wspomnianym badaniu 23%. [REDACTED]

Tabela 27.
Odsetek pacjentów z CRC w stadium IV – odnalezione dane

Źródło	Odsetek pacjentów z CRC w stadium IV
Mapy Potrzeb Zdrowotnych [28]	32,52%
BIA dla Erbitux 2020 [40], BIA dla Vectibix [34]	24,80%
Bouvier 2021 [42]	23%
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte w analizie założenia dotyczące podziału pacjentów ze względu na stadium choroby w momencie diagnozy CRC przedstawiono w tabeli poniżej.

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

2.5.3.1.3. *Progresja ze stadium I-III do IV*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.3.1.4. *Podsumowanie*

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskaną w wyniki kompilacji danych przedstawionych w poprzednich podrozdziałach liczbę nowych pacjentów z CRC w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.3.2. PRZEBIEG LECZENIA CRC W STADIUM LOKALNIE ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM

Kwalifikacja do terapii NIV + IPI wymaga przebycia terapii skojarzonej fluoropirymidyną (z wyjątkiem pacjentów po progresji do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego z OXA). W zapisach projektu PL nie ma natomiast ograniczenia dotyczącego liczby wcześniej przebytych linii leczenia. W związku z tym na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono dane dotyczące przebiegu leczenia, umożliwiające oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających terapię kolejnych linii.

Dane na temat odsetka pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których podjęte zostaje leczenie w I linii terapii przedstawiono w analizie wpływu na budżet dla leku Erbitux® ocenianej przez AOTMiT [40] – odsetek wyniósł 65% (na podstawie publikacji Krzemieniecki 2009 [44]). Nie zidentyfikowano natomiast danych umożliwiających oszacowanie odsetków pacjentów kontynuujących terapię w kolejnych liniach.

Odsetki pacjentów rozpoczynających terapię kolejnych linii ustalono w oparciu o stanowisko polskich ekspertów.

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

Dodatkowo uwzględniono stanowisko ekspertów w zakresie udziałów terapii stosowanych w poszczególnych liniach terapii. Na ich podstawie oszacowano liczbę osób stosujących poszczególne terapie, w szczególności terapie dostępne w ramach programu lekowego dla mCRC. Wyniki oszacowań zostały zwalidowane poprzez porównanie z raportowanym przez NFZ rzeczywistym rozpowszechnieniem poszczególnych leków stosowanych w ramach programu lekowego w 2020 r.

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

Jedyne odnalezione dane literaturowe w zakresie terapii stosowanych wśród pacjentów z CRC pochodziły z publikacji Bouvier 2021. Wskazano, że wśród polskich pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w latach 2010-2013 (N=184), chemioterapię otrzymało 65%. W publikacji Bouvier 2021 nie sprecyzowano czy wskazana wartość dotyczy całego przebiegu leczenia czy też poszczególnych jego linii, [REDACTED]

2.5.3.3. POZOSTAŁE PARAMETRY POPULACYJNE

Odsetek pacjentów poddawanych terapii skojarzonej fluoropirymidyną

Odsetek pacjentów, u których stosowana jest terapia skojarzona zawierająca fluoropirymidynę oszacowano w oparciu o dane dotyczące udziałów poszczególnych terapii przedstawione w Tabeli 32 oraz rozkład terapii stosowanych w ramach chemioterapii (szczegóły w Tabeli 60). Odpowiedni odsetek wyniósł [REDACTED]. W obliczeniach uwzględniono częstość stosowania terapii skojarzonej fluoropirymidyną w I linii terapii, zakładając, że pacjenci, którzy nie otrzymają terapii skojarzonej fluoropirymidyną w I linii terapii, nie otrzymają jej również w kolejnych liniach terapii.

Stopień sprawności w skali ECOG

Jednym z kryteriów, jakie muszą spełniać pacjenci kwalifikowani do proponowanego programu lekowego, jest sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG. Wartość odsetka ustalono na podstawie wyników badania ankietowego – [REDACTED] (szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w aneksie – rozdział A.3).

Pacjenci z MSI-H/dMMR

[REDACTED]

Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium przerzutowym, u których występuje zaburzenie mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) określono na podstawie publikacji Venderbosch 2014 [45], Nordholm-Carstensen 2015 [23], Uhlig 2021 [24], Aasebo 2019 [25], Kafatos 2021 [26]. Charakterystykę i wyniki uwzględnionych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR – dane uwzględnione w analizie

Źródło danych	Populacja	Kraj	Lata	Testowany parametr	N	n	Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR (%)
Venderbosch 2014 [45]	pacjenci z mCRC włączeni do 4 badań w leczeniu I linii	-	-	dMMR	3063	153	5,00%
Nordholm-Carstensen 2015 [23]	pacjenci z trzech rejestrów, podgrupa z CRC z przerzutami synchronicznymi	Dania	2010-2012	dMMR	935	75	8,02%

Źródło danych	Populacja	Kraj	Lata	Testowany parametr	N	n	Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR (%)
Uhlig 2021 [24]	pacjenci z mCRC	USA	2010-2016	MSI-H	8730 ^a	282	3,23%
Aasebo 2019 [25]	pacjenci z mCRC	Skandynawia	2003-2006	MSI-H	583	40	6,86%
Kafatos 2021 [26]	pacjenci z mCRC	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK	2013-2018	dMMR/MSI-H ^b	1579	197	12,48%
Średni odsetek ważony liczbą pacjentów							5,02%

a) testowani tylko pacjenci rasy białej (80% wszystkich pacjentów)

b) brak szczegółowych danych na temat testowanego parametru

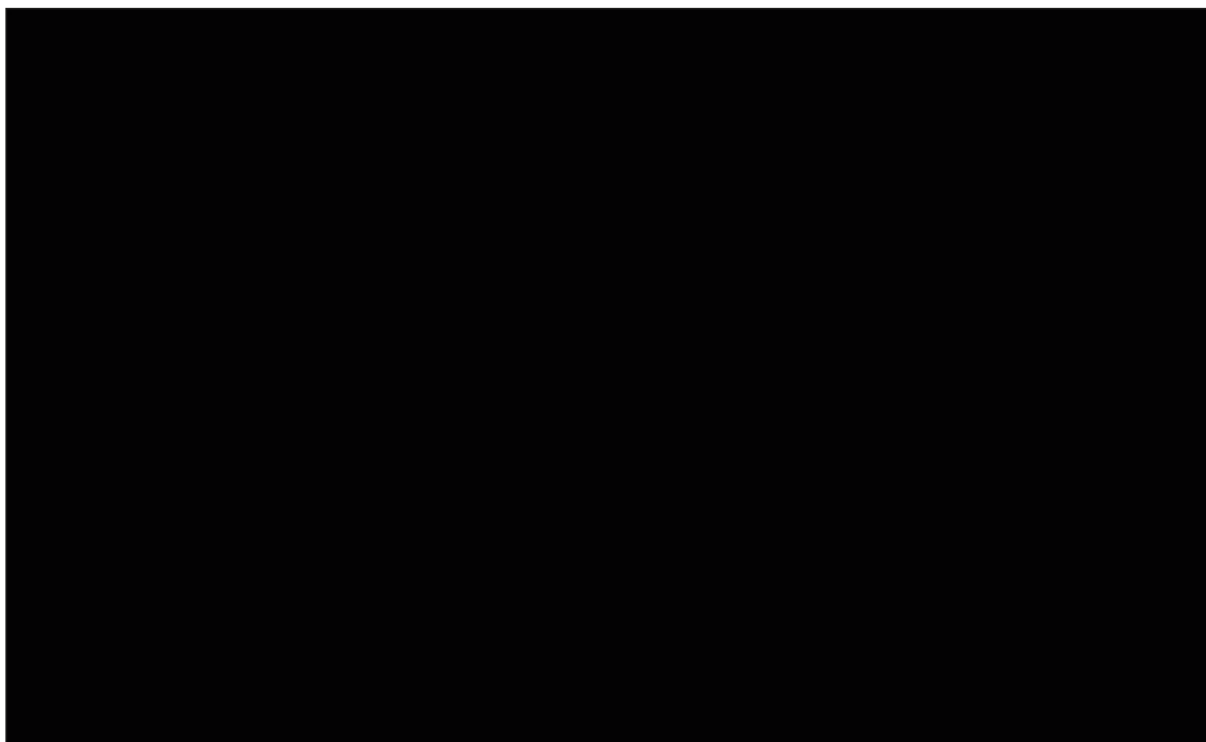
Ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania dMMR/MSI-H wśród pacjentów w stadium lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym, przyjęto dane jak dla stadium IV, które uznano za bardziej reprezentatywne dla stadium lokalnie zaawansowanego nieoperacyjnego niż dane dla ogółu pacjentów z stadium III. Założenie wydaje się być zasadne, biorąc pod uwagę, że u znacznej części pacjentów w stadium lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym uwzględnionej w oszacowaniach liczebności populacji docelowej, przed kwalifikacją do terapii NIV + IPI (do czego wymagane jest m.in. przebycie linii leczenia obejmującej terapię skojarzoną fluoropirymidyną) potencjalnie wystąpi progresja do stadium IV.

Ponieważ częstość występowania dMMR/MSI-H jest kluczowym parametrem determinującym wielkość populacji docelowej, dla którego, w przeciwieństwie do parametrów wykorzystanych na wcześniejszych etapach oszacowań liczebności populacji docelowej, nie dysponowano danymi umożliwiającymi walidację przeprowadzonych oszacowań, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono jego wartość na poziomie 3,23% i 8,02% (wariant P-1 i P-2).

2.5.4. Podsumowanie

Na poniższym diagramie przedstawiono sposób oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzonego z uwzględnieniem założeń opisanych w poprzednich rozdziałach.

Rysunek 1.
Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla NIV + IPI (średnie wartości dla lat 2022-2023)



Oszacowaną ostatecznie liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej. W początkowym okresie refundacji NIV + IPI populacja docelowa obejmować będzie:

- pacjentów nowych – nie spełniających kryteriów kwalifikacji do terapii NIV + IPI nigdy wcześniej (I linia terapii po nawrocie po leczeniu uzupełniającym z OXA, II linia terapii w pozostałych przypadkach),
- pacjentów, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do terapii NIV + IPI już na wcześniejszym etapie leczenia, ale wtedy terapia NIV + IPI nie była refundowana / nie było ukształtowane jej rozpowszechnienie (II, III, IV linia terapii).

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

Na potrzeby analizy podstawowej założono, że w pierwszych 2 latach refundacji NIV + IPI populacja docelowa obejmować będzie obie wyszczególnione grupy pacjentów (założenie konserwatywne). W kolejnych latach, po ustabilizowaniu się rozpowszechnienia NIV + IPI, populację docelową stanowiąc będą wyłącznie pacjenci nowi. Niemniej jednak opisana sytuacja dotyczy okresu wykraczającego poza horyzont czasowy analizy.

2.6. Rozpowszechnienie

Na potrzeby analizy uwzględniono rozpowszechnienie uwzględnionych schematów (NIV + IPI, SoC) wśród pacjentów rozpoczynających terapię w 3 punktach czasowych: na początku 1. roku analizy, na końcu 1. roku analizy / początku 2. roku analizy, na końcu 2. roku analizy. Założono, że poszczególnych punktach czasowych okresów ograniczonych tymi punktami czasowymi rozpowszechnienie terapii zachowuje trend liniowy (np. rośnie liniowo od 0% na początku 1. roku analizy do 50% na końcu 1. roku analizy / początku 2. roku analizy).

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, w związku z brakiem refundacji NIV + IPI, założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą poddawani terapii SoC (Tabela 35).

Tabela 35.
Rozpowszechnienie terapii - scenariusz istniejący

Schemat leczenia	Początek 2022	Koniec 2022 / Początek 2023	Koniec 2023
NIV+IPI	0%	0%	0%
SoC	100%	100%	100%

2.6.2. Scenariusz nowy

Rozpowszechnienie NIV + IPI w scenariuszu nowym określono w oparciu o stanowisko polskich ekspertów, w rozróżnieniu na linie leczenia. Po skompilowaniu opinii ekspertów z rozkładem populacji docelowej ze względu na stosowaną linię leczenia oszacowano średnie docelowe rozpowszechnienie NIV + IPI w populacji docelowej – ██████████.

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Udziały schematów terapeutycznych stosowanych w ramach SoC oraz w kolejnej linii leczenia uwzględnione w BIA są zgodne z odpowiednimi założeniami analizy ekonomicznej.

2.7.1. SoC

Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej ([REDACTED]). W analizie podstawowej uwzględniono rozkład terapii zgodny z opiniami polskich

ekspertów, natomiast w analizie wrażliwości udziały ustalone na podstawie ██████████ ██████████, stanowiącego źródło danych o skuteczności SoC w analizie ekonomicznej.

██████████

██████████	██████████	
	██████████	██████████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████

2.7.2. Kolejne linie leczenia

Udziały poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii NIV+IPI oraz SoC przyjęto w oparciu o opinie polskich ekspertów (zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej).

██████████

██████████	██████████	
	██████████	██████████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████

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

2.8. Koszty

Wszystkie założenia kosztowe BIA są zgodne z odpowiednimi założeniami analizy ekonomicznej.

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. NIWOLUMAB

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

[REDACTED]

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

2.8.1.2. IPILIMUMAB

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2.8.1.3. SOC

Koszt SoC uwzględniony w BIA jest determinowany udziałami oraz kosztami poszczególnych schematów terapeutycznych stanowiących jego składowe.

Tabela 42.
Koszt SoC

Rodzaj terapii	Udział terapii w SoC		Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Cetuksymab + FOLFIRI	[Redacted]	[Redacted]	9 888,93 zł
Cetuksymab + FOLFOX	[Redacted]	[Redacted]	9 790,70 zł
Panitumumab + FOLFIRI	[Redacted]	[Redacted]	10 030,39 zł
Panitumumab + FOLFOX	[Redacted]	[Redacted]	9 932,17 zł
Cetuksymab	[Redacted]	[Redacted]	9 309,48 zł
Panitumumab	[Redacted]	[Redacted]	9 450,94 zł
Bewacyzumab + FOLFIRI	[Redacted]	[Redacted]	4 256,79 zł
Bewacyzumab + FOLFOX-4	[Redacted]	[Redacted]	7 835,90 zł
Aflibercept + FOLFIRI	[Redacted]	[Redacted]	8 937,03 zł
Triflurydyna/typiracyl	[Redacted]	[Redacted]	7 047,47 zł
FOLFOX	[Redacted]	[Redacted]	481,22 zł
FOLFIRI	[Redacted]	[Redacted]	579,45 zł

Rodzaj terapii	Udział terapii w SoC		Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
CAPOX / XELOX	██████	██████	487,46 zł
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny	██████	██████	411,41 zł
Koszt SoC – analiza podstawowa			██████
Koszt SoC – analiza wrażliwości			██████

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Założenia dotyczące pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [35]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu kosztów podania, kwalifikacji do PL, monitorowania leczenia, kolejnej linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych są również założeniami tej analizy. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym.

Tabela 43.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Moment naliczania kosztów	NIV + IPI	SoC
Kwalifikacja do leczenia	Jednorazowo na początku leczenia	██████████	0 zł
Podanie	W każdym 4-tygodniowym cyklu	648,96 zł / 973,44 zł ^b	1 008,81 zł / 2 244,52 zł ^c
Monitorowanie	W każdym 4-tygodniowym cyklu	274,40 zł	178,20 zł / 253,58 zł ^c
Działania niepożądane	Jednorazowo na początku leczenia	1 591,16 zł	2 534,31 zł / 1 128,17 zł ^c
Kolejna linia terapii	Leki	██████████	██████████
	Podanie	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	██████████
	Monitorowanie	██████████	██████████
Monitorowanie po progresji	W każdym 4-tygodniowym cyklu	124,37 zł	
Opieka terminalna	Jednorazowo w chwili zgonu	6 449,39 zł	

b) pierwsze 3 cykle (niwolumab + ipilimumab) / kolejne cykle (niwolumab w monoterapii)

c) analiza podstawowa (udziały terapii w obrębie SoC na podstawie opinii polskich ekspertów) / wariant U-1 (udziały terapii w obrębie SoC na podstawie ██████████)

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- w analizie przyjęto, że rok obejmuje 13 cykli po 28 dni,

- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN oraz danych literaturowych,
- udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w ramach proponowanego programu lekowego, określono na podstawie opinii ekspertów,
- udziały schematów wchodzących w skład standardu postępowania oraz udziały kolejnych linii leczenia ustalono na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych oraz przeprowadzonego badania ankietowego, odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną,
- przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie,
- wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wyznaczonych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych skumulowanych na koniec roku kalendarzowego w zależności od cyklu rozpoczęcia terapii dla danej grupy pacjentów, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne i rozpowszechnienie:
 - wariant P: odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR,
 - wariant R: rozpowszechnienie NIV+IPI,
- parametry kosztowe:
 - wariant Z: zużycie NIV+IPI,
 - wariant U: udziały terapii wchodzących w skład komparatora,
 - wariant K: koszt kwalifikacji do leczenia NIV + IPI.

Poza wariantami Z, U i K, nie uwzględniono innych wariantów odpowiadających odpowiednim scenariuszom analizy ekonomicznej, ponieważ wyniki BIA w tych przypadkach nie różniły się istotnie od wyników analizy podstawowej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii NIV+IPI odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania niwolumabu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego raka jelita grubego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka płuca będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem. Wydatki związane z podaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem będą również zbliżone do aktualnych wydatków związanych z podawaniem leków stosowanych w terapii zaawansowanego raka jelita grubego.

Podjęcie decyzji o finansowaniu NIV+IPI ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV+IPI zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie NIV+IPI w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w Polsce. Należy podkreślić, że na chwilę obecną żaden z leków dedykowanych pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC.

Tabela 54.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu NIV+IPI ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z mCRC. Aktualnie żaden z leków dedykowanych pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja niwolumabu we wskazanej populacji docelowej pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wnioski

[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA] Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach wielu programów lekowych obejmujących leczenie różnego typu nowotworów (rak płuca, czerniak skóry lub błon śluzowych, rak nerki, rak narządów głowy i szyi, chłoniak Hodgkina).

Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej wysokiej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Immunoterapia ta jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej wśród chorych z dMMR/MSI-H mCRC. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

7. Ograniczenia

- Oszacowanie kosztów na cykl analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały schematów wchodzących w skład standardu leczenia mCRC w Polsce oszacowano na podstawie konsensusu eksperckiego oraz badania ankietowego, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu systemowym dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Aktualnie w Polsce w populacji docelowej stosowane są leki finansowane w ramach programu lekowego (cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab, aflibercept, triflurydyna/typiracyl) oraz chemoterapeutyki finansowane w ramach katalogu chemioterapii (schematy oparte o fluoropirymidynę). Liczebność populacji docelowej oparto o dane dotyczące zapadalności na mCRC raportowane przez KRN, dane epidemiologiczne odnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu literatury oraz dane uzyskane z drodże konsensusu eksperckiego oraz przeprowadzonego uzupełniająco badania ankietowego. W przypadku liczby pacjentów stosujących leki finansowane w ramach programu lekowego przeprowadzono walidację przeprowadzonych obliczeń przy uwzględnieniu danych raportowanych przez NFZ dotyczących liczb pacjentów i zużycia leków stosowanych w ramach programów lekowych. Przeprowadzona walidacja wskazała na poprawność danych i obliczeń analizy, co w konsekwencji wskazuje również na wiarygodność uzyskanych wyników w zakresie liczb pacjentów oraz wydatków ponoszonych na terapię w populacji docelowej. Dodatkowo przeprowadzono szereg analiz wrażliwości pozwalających na określenie wpływu zmian w wartościach parametrów wejściowych na uzyskane wyniki analizy.

Przebieg terapii pacjentów określono na podstawie rozkładu kohorty uzyskanego w ramach modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej. Omawiany model opierał się na najlepszych dostępnych danych w zakresie przeżycia pacjentów stosujących NIV+IPI oraz SoC w populacji docelowej analizy. Ze względu na relatywnie krótki (w porównaniu do horyzontu czasowego analizy ekonomicznej) horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (2 lata) ewentualna niepewność ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych została znacząco zniwelowana.

Rozpowszechnienie leków stosowanych w ramach standardu postępowania (oraz w kolejnych liniach terapii) oraz prognozę rozpowszechnienia NIV+IPI w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej określono na podstawie opinii ekspertów (uzyskanej w drodze konsensusu eksperckiego oraz badania ankietowego). Nie odnaleziono danych zagranicznych pozwalających na określenie poziomu rozpowszechnienia NIV+IPI w populacji docelowej analizy. Dodatkowo, ze względu na odmienne otoczenie refundacyjne w momencie refundacji niwolumabu w innych wskazaniach, nie

przeprowadzono analizy danych historycznych w tym zakresie. Ze względu na dostępność opcji terapeutycznych w populacji docelowej (na chwilę obecną żaden z leków dedykowanych pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC), przyjęte wysokie rozpowszechnienie NIV+IPI w populacji docelowej analizy wydaje się prawdopodobne.

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

9. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. HTA Consulting 2021.
2. (2021) Raport ze spotkania Ekspertów nt. stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka jelita grubego. BMS.
3. Badanie ankietowe. HTA Consulting 2021.
4. ██████████ Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. HTA Consulting 2020.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (26.11.2021).
6. Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv,6555.html> (27.9.2021).
7. Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-262021iv,6575.html> (27.9.2021).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®(niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (27.9.2021).
9. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%20I_czarna.pdf (16.11.2021).
10. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (22.11.2021).
11. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. AOTMiT 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (30.11.2021).
12. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%20I_czarna.pdf (30.11.2021).
13. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (17.11.2021).
14. (2021) Nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer (TA707). NICE 2021 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/resources> (18.11.2021).
15. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G. Amlashi F, Liao Z, Komaki R, Lin SH, Skinner HD, Vaporciyan A, Walsh GL, Swisher SG, Sepesi B, Lee JH, i in. (2017) Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience: *Pathological Response in Esophageal Cancer. Cancer* 123(21):4106–4113.
16. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootscholten C, Geboes K, Zafar S, i in. (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384(13):1191–1203.
17. Cheedella NKS, Suzuki A, Xiao L, Hofstetter WL, Maru DM, Taketa T, Sudo K, Blum MA, Lin SH, Welch J, Lee JH, Bhutani MS, Rice DC, Vaporciyan AA, Swisher SG, i in. (2013) Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Annals of Oncology* 24(5):1262–1266.
18. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]. NICE 2021 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10498/documents>.
19. Baas P, Daumont M, Lacoïn L. Treatment patterns and outcomes in malignant pleural mesothelioma (MPM) in England: A nationwide CAS registry analysis from the I-O optimise initiative. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2941448-6> (17.11.2021).

20. Krzakowski M. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej. VIA MEDICA Dostęp: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/27693/22432 (17.11.2021).
21. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, Grothey A, Niedzwiecki D, Saunders M, Labianca R, Yamanaka T, Boukovicinas I, Vernerey D, Meyers J, Harkin A, i in. (2020) Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 21(12):1620–1629.
22. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DAM, Haan AFJ de, Punt CJA, i in. (2014) Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 20(20):5322–5330.
23. Nordholm-Carstensen A, Krarup P-M, Morton D, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. (2015) Mismatch repair status and synchronous metastases in colorectal cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer* 137(9):2139–2148.
24. Uhlig J, Cecchini M, Sheth A, Stein S, Lacy J, Kim HS. (2021) Microsatellite Instability and KRAS Mutation in Stage IV Colorectal Cancer: Prevalence, Geographic Discrepancies, and Outcomes From the National Cancer Database. *J Natl Compr Canc Netw* 19(3):307–318.
25. Aasebø KØ, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist P-H, Eide GE, Ponten F, Pfeiffer P, Glimelius B, Sorbye H. (2019) Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med* 8(7):3623–3635.
26. Kafatos G, Banks V, Burdon P, Neasham D, Anger C, Manuguid F, Lowe KA, Cheung P, Taieb J, Krieken JH van. (2021) Biomarker testing and mutation prevalence in metastatic colorectal cancer patients in five European countries using a large oncology database. *Future Oncol* 17(12):1483–1494.
27. (2020) Analiza wpływu na budżet płatnika. Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/084/AW/erbitux+folfox_bia_v_1.4.pdf (29.11.2021).
28. Więckowska B, Polska, Ministerstwo Zdrowia. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. T. 1, T. 1.* Warszawa 2015.
29. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, i in. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376(9742):687–697.
30. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398(10294):27–40.
31. Chan DSY, Twine CP, Lewis WG. (2012) Systematic Review and Meta-analysis of the Influence of HER2 Expression and Amplification in Operable Oesophageal Cancer. University Hospital of Wales.
32. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (27.9.2021).
33. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.5.2020).
34. Analiza wpływu na budżet. Panitumumab (Vectibix) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF. HTA Consulting 2017 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5099-108-2017-zlc> (7.10.2021).
35. ██████████ Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. HTA Consulting 2020.
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (12.11.2021).
37. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (1.12.2021).
38. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (26.10.2021).
39. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (27.10.2021).
40. (2020) Analiza wpływu na budżet płatnika. Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. AESTIMO Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc> (7.10.2021).

41. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (7.10.2021).
42. Bouvier A-M, Jooste V, Sanchez-Perez MJ, Bento MJ, Rocha Rodrigues J, Marcos-Gragera R, Carmona-Garcia MC, Luque-Fernandez MA, Minicozzi P, Bouvier V, Innos K, Sant M, Working Group on Colorectum. (2021) Differences in the management and survival of metastatic colorectal cancer in Europe. A population-based study. *Dig Liver Dis* 53(5):639–645.
43. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. (2007) Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 11(12):1–128, iii–iv.
44. Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, Litwiniuk M, Rogowski W. (2009) Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. VIA MEDICA.
45. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DAM, Haan AFJ de, Punt CJA, i in. (2014) Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 20(20):5322–5330.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Udziały poszczególnych terapii w SoC.....	10
Tabela 2.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.4.....	10
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku.....	11
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku.....	12
Tabela 5.	Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany.....	12
Tabela 6.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie – dane z wcześniejszych analiz dla NIV.....	14
Tabela 7.	Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	15
Tabela 8.	Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem przełyku.....	16
Tabela 9.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku.....	17
Tabela 10.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po chemioradioterapii.....	18
Tabela 11.	Liczba nowych zachorowań na międzybłoniaka opłucnej w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	18
Tabela 12.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej.....	19
Tabela 13.	Oszacowanie liczebności populacji chorych na mCRC z dMMR/MSI-H.....	19
Tabela 14.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany RCC, pierwsza linia.....	20
Tabela 15.	Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób w wieku powyżej 15 lat – prognoza.....	21
Tabela 16.	Liczba nowych zachorowań na raka przełyku w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	21
Tabela 17.	Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.....	22
Tabela 18.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 ≥ 5	22
Tabela 19.	Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku.....	23
Tabela 20.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	23
Tabela 21.	Potencjalna liczebność populacji u której można zastosować NIV we wskazaniu: wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER-2 ujemny gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	23
Tabela 22.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie.....	24
Tabela 23.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	25
Tabela 24.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	27
Tabela 25.	Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2019-2023.....	32
Tabela 26.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [28].....	33

Tabela 27.	Odsetek pacjentów z CRC w stadium IV – odnalezione dane.....	34
Tabela 28.	Podział pacjentów z CRC ze względu na stadium choroby w momencie diagnozy – wartości przyjęte w analizie.....	34
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby - wartości przyjęte w analizie	35
Tabela 30.	Liczba nowych pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium III nieoperacyjnym i stadium IV.....	36
Tabela 31.	Przebieg leczenia wśród pacjentów w stadium III nieoperacyjnym i stadium IV.....	37
Tabela 32.	Przebieg leczenia oraz rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w stadium III nieoperacyjnym i stadium IV	37
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR – dane uwzględnione w analizie	38
Tabela 34.	Liczebność populacji docelowej dla NIV + IPI	40
Tabela 35.	Rozpowszechnienie terapii - scenariusz istniejący	41
Tabela 36.	Rozpowszechnienie NIV + IPI – opinie ekspertów	41
Tabela 37.	Rozpowszechnienie terapii - scenariusz nowy	42
Tabela 38.	Terapie stosowane w ramach SoC.....	43
Tabela 39.	Udziały terapii w kolejnych liniach leczenia na podstawie konsensusu polskich ekspertów i wyników badania ankietowego ^a	43
Tabela 40.	Cena preparatu Opdivo®	44
Tabela 41.	Cena preparatu Yervoy®.....	45
Tabela 42.	Koszt SoC	45
Tabela 43.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	46
Tabela 44.	Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023	49
Tabela 45.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS.....	50
Tabela 46.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS	50
Tabela 47.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	51
Tabela 48.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	52
Tabela 49.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	52
Tabela 50.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 51.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	53
Tabela 52.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	54
Tabela 53.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	54
Tabela 54.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu NIV+IPI ze środków publicznych.....	56
Tabela 55.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	69
Tabela 56.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	71
Tabela 57.	Wydatki płatnika publicznego [mIn zł] – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 58.	Wydatki płatnika publicznego [mIn zł] – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	73
Tabela 60.	Schematy chemioterapii stosowane wśród pacjentów z CRC w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym.....	75
Tabela 61.	Częstość przeprowadzania badań molekularnych – wyniki badania ankietowego.....	75
Tabela 62.	Stopień sprawności wg skali ECOG – wyniki badania ankietowego.....	75

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla NIV + IPI (średnie wartości dla lat 2022-2023).....	40
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii CRC odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	74

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 55.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5, 1.2.4, 2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 3
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymaganie	Rozdział	
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz. 3	
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 3	
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	Rozdz. 3
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy	
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

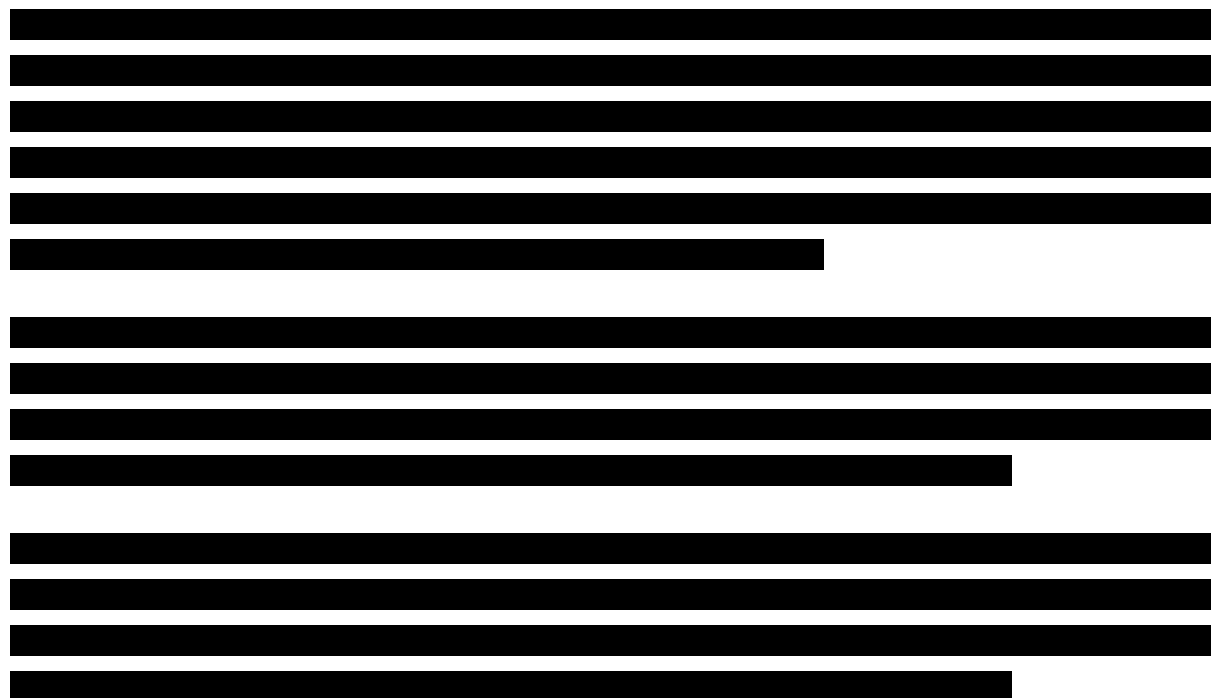
Tabela 56.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie	Parametr do zmiany w pliku obliczeniowym
Odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR	P-1	3,23%	Rozdział 2.5.3.3	BIA Settings C32
	P-2	8,02%		
Rozpowszechnienie NIV + IPI	R-1	██████████	Rozdział 2.6.2	BIA Settings D47, E47, F47
	R-2	██████████		
Zużycie NIV + IPI	Z-1	Wartość podstawowa -10%	Istotne dla wyników inkrementalnych BIA scenariusze AW z analizy ekonomicznej	Settings D46
	Z-2	Wartość podstawowa +10%		
Udziały terapii wchodzących w skład komparatora	U-1	████████████████████		Komparator AD12
Koszt kwalifikacji do leczenia	K-1	████████		Treatment costs H607

a) Początek 2022 / Koniec 2022 / Koniec 2023

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.4. Podsumowanie



A.2. Epidemiologia

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [41]. Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	5 115 968
#2	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	535 150
#3	#1 AND #2	340 962
#4	"Colorectal neoplasms" [MeSH]	215 088
#5	CRC OR mCRC	50 689
#6	#3 OR #4 OR #5	359 725
#7	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	5 455 172
#8	#6 AND #7	111 433
#9	Poland OR Polish	393 838
#10	#8 AND #9	952

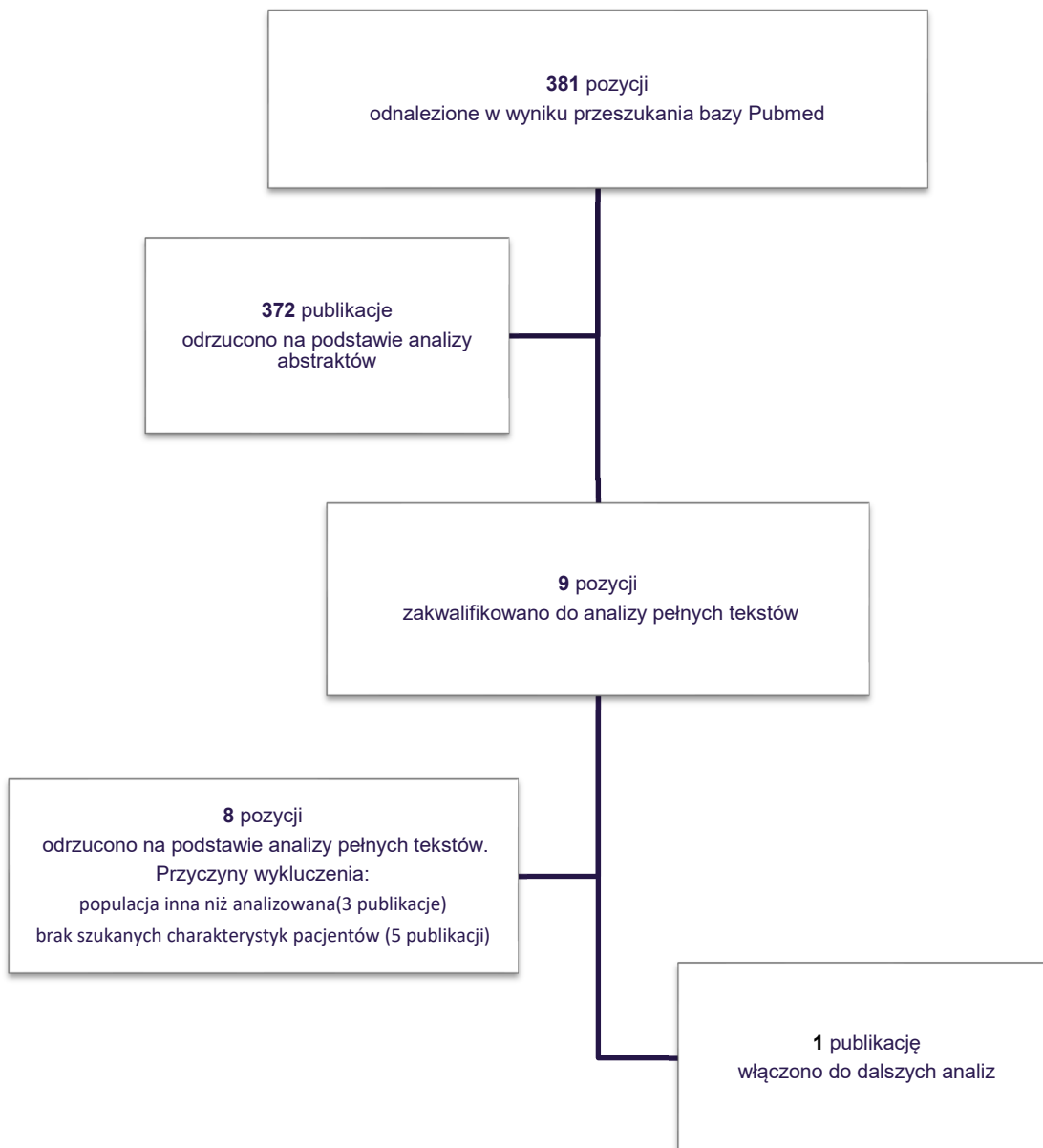
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#11	Filters: in the last 5 years	381

Data przeszukania: 24.09.2021

Łącznie odnaleziono 381 publikacji. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 9 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Finalnie do dalszej analizy włączono 1 badanie – Bouvier 2021 [42].

Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono w poniższym diagramie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii CRC odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



A.3. Wyniki badania ankietowego

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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