

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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

Wersja 1.00



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 30.08.2022

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	8
1.1. Cel analizy.....	8
1.2. Stan aktualny.....	8
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	19
1.4. Założenia analizy.....	20
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	23
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	23
2.2. Forma analizy.....	24
2.3. Perspektywa analizy.....	24
2.4. Horyzont czasowy	25
2.5. Populacja docelowa.....	25
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	43
2.7. Zużycie zasobów	49
2.8. Koszty.....	51
2.9. Obliczenia.....	53
2.10. Analiza wrażliwości.....	54
3. WYNIKI ANALIZY	55
3.1. Populacja docelowa.....	55
3.2. Scenariusz istniejący	55
3.3. Scenariusz nowy	56
3.4. Wydatki inkrementalne	57
3.5. Podsumowanie.....	58
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	60
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	60
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	60
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	62
6. OGRANICZENIA	64
7. Dyskusja	65
8. Bibliografia	67

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPS	Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1 (<i>Combined Positive Score</i>)
CT	Chemioterapia standardowa
DI	Intensywność dawki (<i>Dose Intensity</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Niwolumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
[REDACTED]	[REDACTED]
TTD	Czas do przerwania terapii (<i>Time to Treatment Discontinuation</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 produktu leczniczego niwolumab (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakerakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama perspektywie wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy analizy. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Opdivo® będzie finansowany w ramach programu lekowego.

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 dane sprawozdawane przez NFZ, [REDAKTOWANE] oraz odnalezione dane epidemiologiczne. Przyjęto, że w kolejnych tygodniowych 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 liczebności populacji docelowej, przyjętego rozpowszechnienia terapii oraz skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych wyznaczonych na podstawie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

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. [REDAKTOWANE]

- **Wyniki**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (XELOX/FOLFOX) ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] [REDACTED]. Jednocześnie 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.

[REDACTED]

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 produktu leczniczego niwolumab (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i 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

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej preferowanym sposobem leczenia zaawansowanych nowotworów przelyku i żołądka jest chirurgiczny zabieg resekcji guza uzupełniony chemioradioterapią lub chemioterapią. U pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem, standardem postępowania pozostaje leczenie paliatywne. W przypadku chorych z potwierdzoną nadekspresją HER2 (pacjenci HER2-dodatni) standardowe leczenie oparte jest o trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluoropirymidyną [1].

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

Szczegółowe zestawienie stosowanych terapii zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2). W związku z powyższym w analizie przyjęto, że obecnie w populacji docelowej stosowane są wyżej wymienione schematy terapeutyczne, zwane dalej chemioterapią standardową (CT).

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2022 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2023–2024.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2022 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą NIV w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	████████

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [2], 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 pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);
- B.100 Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu (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. Do końca kwietnia 2022 roku refundacja w ramach programu B.10 obejmowała terapię po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Od maja 2022 roku refundacja w ramach tego programu obejmuje również leczenie NIV w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia. Na podstawie dostępnych danych NFZ [3] określono liczbę pacjentów otrzymujących NIV w wymienionych programach lekowych - w 2021 roku było 3 090 pacjentów leczonych NIV (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany – stan na 2021 rok

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych NIV
B.6	1 068
B.10	538
B.52	251
B.59	1182
B.100	51
Razem	3 090

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4] 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 uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją liganda dla receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death cell receptor 1 ligand*) na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji raka urotelialnego naciekającego mięśnie,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przelyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny,
- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem 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,

- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przelyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

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.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przelyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$,
- w leczeniu pierwszej linii HER2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .

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 Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] (stan na rok 2018),
- analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [6] (prognoza na rok 2022),
- 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 [5, 6] (Tabela 4).

Tabela 4.
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	9 444	
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699	BIA Opdivo 2019 [5]
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	742	
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	
Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przelyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny*	86	
Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej	384	BIA Opdivo 2021 [6]
Pierwsza linia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów	362	
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	324	

* W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z uprzednio leczonym nieoperacyjnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem przelyku w pierwszej linii leczenia zastosowana została chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [6].

1.2.5.2. 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 [5]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (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 rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym, u których może być zastosowany niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii.

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej we wspomnianej analizie wykorzystano dane historyczne o liczbie zrefundowanych miligramów sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu. Oszacowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszej linii w 2022 roku wynosiła 833 pacjentów, w tym 428 pacjentów przyjmujących SUN (rokowanie pośrednie z uprzednio wykonaną nefrektomią), 213 przyjmujących PAZ (rokowanie pośrednie z uprzednio wykonaną nefrektomią), 79 stosujących TEMS (rokowanie niekorzystne) oraz 113 pacjentów poza programem lekowym (pacjenci bez nefrektomii z rokowaniem pośrednim). Wykorzystując stosunek pacjentów z rokowaniem pośrednim i korzystnym wynoszący 69,9% do 30,1 % (BIA Nivolumab [5]) obliczono liczbę pacjentów z rokowaniem korzystnym odpowiadających liczbom pacjentów z rokowaniem pośrednim wskazanym wyżej. W konsekwencji liczebność pacjentów, u których można zastosować niwolumab w pierwszej linii zaawansowanego RCC wynosić będzie 1158 osób. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy, pierwsza linia

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim przyjmująca SUN	428
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym przyjmująca SUN	184
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim przyjmująca PAZ	213
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym przyjmująca PAZ	92
Liczba pacjentów z rokowaniem niekorzystnym przyjmująca TEMS	79
Liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim poza programem lekowym (bez nefrektomii)	113
Liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym poza programem lekowym (bez nefrektomii)	49
Suma	1158

1.2.5.3. GRUCZOLAKORAK ŻOŁĄDKA, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO LUB PRZEŁYKU – PIERWSZA LINIA

Liczebność populacji chorych z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami, HER2 ujemnym gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5 wyznaczono w rozdziale 1.2.2 (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER2 ujemny gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5

Parametr	Wartość
Wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER2 ujemny gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	■

1.2.5.4. RAK PRZEŁYKU – PIERWSZA LINIA

Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$

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 1999-2019 [7]. 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 2020-2022. W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań w ostatnich latach (2016-2019) 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 rozpoznani raka przełyku (C15)	1489	1403	1468	1470	1434	1444	1455
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

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.

Rozkład pacjentów ze względu na wymienione wyżej kryteria, określono w oparciu o raport NICE z 2021 roku dla NIV w leczeniu uprzednio leczonego nieoperacyjnego zaawansowanego lub nawrotowego raka przełyku (TA707) [8] 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%

Źródło: raport NICE [8]

W poniższej tabeli (Tabela 9) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przelyku.

Tabela 9.
Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przelyku

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczeń
Liczba nowych rozpoznań raka przelyku (C15) – 2022 r.	1455	Tabela 7
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadiem choroby I-IVA w momencie diagnozy (A)	902	62% z 1455
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym stadiem choroby I-IVA (B)	44	3% z 1455
Liczba pacjentów w stadium choroby IVB (C)	509	35% z 1455
Liczba wszystkich pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (D)	553	B + C
Liczba pacjentów z resekcyjnym stadiem choroby I do IVA, u których doszło do nawrotu choroby do postaci nieoperacyjnej (E)	397	44% z 902
Liczba wszystkich pacjentów z nawracającą i nieoperacyjną zaawansowaną postacią choroby	950	D + E
Liczba pacjentów z rakiem przelyku o typie płaskonabłonkowym	299	31,5% z 950

Na podstawie publikacji Jesinghaus 2017 [9] określono odsetek osób z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 10\%$ wśród pacjentów z rakiem przelyku o typie płaskonabłonkowym - 30,4%. Nie odnaleziono danych na temat odsetka osób z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Na tej podstawie można określić, że liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przelyku kwalifikujących się do leczenia NIV w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny zgodnie z zapisem ChPL [10] mieści się w przedziale 91 do 299 pacjentów. Konserwatywnie, potencjalna liczba osób kwalifikująca się do leczenia wyniesie 299 w 2022 roku.

1.2.5.5. RAK UROTELIALNY – LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC

Rak urotelialny, najczęściej rozwija się w komórkach wyścielających wnętrze pęcherza moczowego (95% przypadków raka urotelialnego). Oprócz pęcherza moczowego, rak urotelialny może występować w innych częściach dróg moczowych (5% przypadków), w tym w moczowodach i miedniczce nerkowej [11].

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem urotelialnym oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na nowotwory układu moczowego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68) w latach 1999-2019 [7]. 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 2020-2022. W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań w ostatnich latach (2016-2019) oraz prognozę (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych rozpoznań nowotworów złośliwych układu moczowego (C65, C66, C67, C68)	7 585	7 743	8 037	7 831	8 217	8 392	8 566
Źródło	Dane KRN			Prognoza			

Odsetek osób z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową wyznaczono na podstawie *Wytycznych postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego* [12] (Kołodziej 2013). Ponieważ w przypadku pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym mięśniówką, radykalna cystektomia jest standardem leczenia raka pęcherza moczowego, a nefrourektomia w przypadku guzów powstających w górnych drogach moczowych, założono, że wszyscy pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową są objęci radykalną resekcją [13–15]. Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji wyznaczono w oparciu o publikację Bajorin 2021 [13]. Odsetek pacjentów z MIUC po resekcji z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ zaczerpnięto z publikacji Kim 2020 [16] – do obliczeń konserwatywnie zastosowano wyższą wartość. W poniższej tabeli (Tabela 11) zestawiono powyższe odsetki.

Tabela 11.
Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową	30%	Kołodziej 2013 [12]
Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji	50%	Bajorin 2021 [13]
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$	28,3%-40,4%*	Kim 2020 [16]

*w zależności od zastosowanej metody analitycznej

Na podstawie powyższych odsetków (Tabela 11) i prognozowanej liczby zachorowań na raka urotelialnego (Tabela 10) oszacowano, że potencjalna liczba osób kwalifikujących się do leczenia wyniesie 519 osób w 2022 roku.

1.2.5.6. PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentów, u których może być zastosowany NIV w poszczególnych populacjach (Tabela 12).

Tabela 12.
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	9 444
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)	1 158
Chłoniak Hodgkina	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	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
	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC	519

	Wskazanie	Liczba pacjentów
Rak przełyku	Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	86
	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$	299
	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	324
Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku	Wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER2 ujemny gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	■
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których NIV może być zastosowany		■

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 pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43);
- B.100 Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

W analizie założono, że preparat Opdivo® będzie finansowany ze środków publicznych w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku u pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL).

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [17] 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 istniejącej 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 [2]. 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 13).

Tabela 13.
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.
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.
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.; B.96.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.; B.127.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47; B.82.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksimab	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 2023 roku do 31 grudnia 2024 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą płatnika i pacjentów.
- Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono w oparciu o dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane sprawozdawane przez NFZ, [REDAKTOWANE] oraz odnalezione dane epidemiologiczne.

W scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów z populacji docelowej założono 100% rozpowszechnienie chemioterapii standardowej (CT). Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym wyznaczono

- Arkusze kalkulacyjne analizy wpływu na budżet znajdują się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego (*BIA Settings, BIA Calcs, BIA Results*).
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji (w tym kolejnej linii leczenia) oraz koszty związane z opieką terminalną.
- W analizie przyjęto, że w kolejnych 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 liczebności populacji docelowej, przyjętego rozpowszechnienia oraz skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych wyznaczonych na podstawie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W poniższej tabeli (Tabela 14) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 14.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencja
	Liczba nowych zachorowań	KRN	[7]
	Udział wskazania w ogólnym kodzie ICD-10	Dane KRN i NFZ	[7, 18]
	Odsetek pacjentów z gruczolakiem	Dane polskie z GLOBOCAN 2018	[19]
	Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	Średnia z oszacowań opartych o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych	[20],
Dane populacyjne	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS		
	Odsetek pacjentów bez mutacji HER2		[21–25]
	Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	Dane literaturowe	[26–30]
	Odsetek pacjentów leczonych systemowo	Średnia z danych literaturowych	[23, 31]
	Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	Średnia z danych literaturowych	[31]
	Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie
Scenariusz nowy			

	Parametr	Źródło	Referencja
Udziały	I linia CT	██████████, Analiza ekonomiczna	██████████, [32]
	CT w skojarzeniu z NIV	Analiza ekonomiczna, badanie CheckMate 649	[32]
Koszty	NIV	Dane Wnioskodawcy	–
	CT	Dane sprzedażowe NFZ	[33]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[32]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla NIV w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2023 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na 52 tygodnie.
3. Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) określono [REDACTED].
4. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego poszczególnych schematów wchodzących w skład CT, w tym brak refundacji preparatu Opdivo® we wnioskowanym wskazaniu.
5. [REDACTED] określono przewidywane rozpowszechnienie NIV w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji ze środków publicznych w Polsce (scenariusz nowy).
6. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z NIV oraz chemioterapią. Uwzględniono również koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnej linii, leczenia po progresji i koszty opieki terminalnej.
7. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem NIV oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące:
 - a. rozkładu kohorty pacjentów w czasie pomiędzy stanami „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS);
 - b. średniej liczby podań leków oraz czasu do przerwania leczenia (TTD).
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2023–2024:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania NIV ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

9. 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.
10. 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 (A, B, ...). 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 Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

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 [34], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie NIV lub chemioterapia. Ze względu na zakładany sposób finansowania NIV (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania chemioterapii w przypadku stosowania tych terapii nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. W związku z tym wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [7],
- dane sprawozdawane przez NFZ,
- dane literaturowe,
- [REDACTED],
[REDACTED]

W toku prac mających na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej zidentyfikowano 5 analiz wpływu na budżet dla leków stosowanych w raku żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (Keytruda® [18], Opdivo® [36], Cyramza® [37, 38] oraz Herceptin® [39]), 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 niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu.

2.5.3. Obliczenia

Populację docelową analizy stanowią zarówno pacjenci diagnozowani z zaawansowanym lub z przerzutami gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, jak i pacjenci zdiagnozowani w stadium operacyjnym, u których progresja do stadium lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego wystąpi w przebiegu choroby.

W konsekwencji do wnioskowanego programu lekowego w danym roku kalendarzowym kwalifikowani mogą być pacjenci, u których zaawansowany lub z przerzutami gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku zdiagnozowano w tym samym roku, jak również w latach poprzednich. Szczegółowe modelowanie przebiegu choroby i leczenia z uwzględnieniem czasu od diagnozy zaawansowanego nowotworu, po którym spełnione będą kryteria kwalifikacji do programu lekowego, ze względu na brak odpowiednich danych nie jest jednak możliwe. Możliwe jest natomiast oszacowanie, jaka część spośród pacjentów diagnozowanych z gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku w całym przebiegu choroby/leczenia spełniać będzie kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Na potrzeby analizy dla uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci diagnozowani w danym roku z gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, którzy w całym przebiegu choroby/leczenia spełniać będą kryteria kwalifikacji do PL, będą je spełniać już w roku diagnozy nowotworu. Założenie takie prowadzi wprawdzie do zawyżenia liczebności populacji docelowej poprzez zbyt szybkie przypisanie części pacjentów spełnienia kryteriów kwalifikacji PL, jednak jest to równoważone pominięciem w obliczeniach pacjentów zdiagnozowanych z gruczolakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku w latach poprzedzających, którzy kryteria kwalifikacji do PL spełnialiby w latach 2023-2024. Ze względu na bardzo niewielkie różnice pomiędzy liczbą nowo zdiagnozowanych rocznie chorych w ostatnich latach i w przeprowadzonych prognozach, uproszczenie to nie wpływa na wyniki analizy.

2.5.3.1. ZACHOROWALNOŚĆ

Dane odnośnie do liczby nowych przypadków rozpoznania raka żołądka oraz przełyku w Polsce w latach 1999 – 2019 zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [7]. 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 żołądka i przełyku w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów raka żołądka i przełyku (ICD-10: C15, C16). Wg klasyfikacji ICD-10 rak połączenia żołądkowo-przełykowego jest uwzględniony w ramach kodu szczegółowego C16.0 i dane dotyczące tego nowotworu raportowane są w ramach ogólnego kodu C.16 – rak żołądka.

Do danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem przełyku oraz żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego w kolejnych latach dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2024.

Tabela 15.
Liczba zachorowań na raka przełyku (ICD-10 C15) (wiek 15+) - dane KRN oraz prognoza na lata 2020-2024

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN			
1999	1 026	242	1 268
2000	1 006	256	1 262
2001	1 010	241	1 251
2002	1 054	234	1 288
2003	1 030	270	1 300
2004	1 066	299	1 365
2005	1 013	247	1 260
2006	992	232	1 224
2007	996	257	1 253
2008	895	243	1 138
2009	1 025	250	1 275
2010	929	243	1 172

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
2011	1 012	261	1 273
2012	1 084	337	1 421
2013	1 056	292	1 348
2014	1 038	306	1 344
2015	1 107	304	1 411
2016	1 175	314	1 489
2017	1 123	280	1 403
2018	1 161	307	1 468
2019	1 139	331	1 470
Prognoza			
2020	-	-	1 434
2021	-	-	1 444
2022	-	-	1 455
2023	-	-	1 465
2024	-	-	1 476

Tabela 16.

Liczba zachorowań na raka żołądka i połączenia żołądkowo-przelykowego (ICD-10 C16) (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2019-2024

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN			
1999	3 756	2 111	5 867
2000	3 739	2 103	5 842
2001	3 512	1 980	5 492
2002	3 446	1 903	5 349
2003	3 572	1 973	5 545
2004	3 535	1 901	5 436
2005	3 309	1 872	5 181
2006	3 447	1 870	5 317
2007	3 410	1 836	5 246
2008	3 265	1 839	5 104
2009	3 409	1 755	5 164
2010	3 399	1 877	5 276
2011	3 510	1 858	5 368
2012	3 469	1 970	5 439
2013	3 531	1 870	5 401

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
2014	3 534	2 002	5 536
2015	3 523	1 940	5 463
2016	3 479	1 916	5 395
2017	3 261	1 953	5 214
2018	3 246	1 860	5 106
2019	3 230	1 870	5 100
Prognoza			
2020	-	-	5 166
2021	-	-	5 147
2022	-	-	5 128
2023	-	-	5 109
2024	-	-	5 090

2.5.3.2. STRUKTURA ZACHOROWAŃ W OBRĘBIE KODU C16

Udział obu rozważanych rodzajów raka – raka żołądka *per se* (tj. raka żołądka w rozumieniu kodów ICD-10 C16.1-16.9) oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego (kod C16.0) w ogólnej zachorowalności na nowotwory objęte kodem C16 określono w oparciu o dane NFZ przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Keytruda [18].

Dane przedstawione w tej analizie obejmowały liczebność – chorobowość - populacji z rozpoznaniem głównym ICD-10 C15 (rak przełyku) oraz C16.0 (wpust, obejmujący połączenie przełykowo-żołądkowe).

Tabela 17.
Liczebność populacji (chorobowość) z wybranymi kodami ICD-10 – dane NFZ [18]

Rozpoznanie główne	2018	2019	2020	01-06 2021
C15	5052	5110	4987	3393
C16.0	2924	2991	2955	1923

W związku z tym, iż zaprezentowane dane dotyczące rozpoznania C16.0 obejmowały chorobowość, podczas gdy dane KRN opisują zapadalność na nowotwory, konieczne było oszacowanie, jaki odsetek pacjentów z C16.0 stanowią pacjenci zdiagnozowani w danym roku kalendarzowym. W tym celu określono proporcję zapadalności do chorobowości dla pacjentów z rakiem przełyku (jedynie z rozważanych wskazań, dla którego dostępne były zarówno dane o zapadalności, jak i dane o chorobowości). Przyjęto, że udział nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem połączenia

2.5.3.4.1. Dane w domenie publicznej

Stadium nowotworu w momencie diagnozy

W Mapach Potrzeb Zdrowotnych przedstawiono strukturę zachorowań w podziale na stadium choroby nowotworów przełyku (ICD-10 C-15) oraz górnego układu pokarmowego (ICD-10 C16, C26), który oprócz żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje również znacznie rzadziej rozpoznawane nowotwory złośliwe innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych. Zdiagnozowani w stadium IV stanowili 59% pacjentów z rakiem przełyku i 55% pacjentów z rakiem górnego układu pokarmowego (dane na rok 2012) [20]. W analizie przyjęto, że struktura pacjentów z rakiem żołądka i z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego w poszczególnych stadiach zaawansowania odpowiada strukturze pacjentów z rakiem górnego układu pokarmowego diagnozowanych w różnych stadiach.

Ponieważ również w niższych stadiach zaawansowania niż IV rak może być nieoperacyjny, konieczne było dodatkowo określenie odsetka nowotworów nieoperacyjnych w przypadku raków diagnozowanych w stadiach I-III. Nie zidentyfikowano odpowiednich polskich danych epidemiologicznych dotyczących resekcji, więc w obliczeniach wykorzystano dane z rejestru nowotworów w Wielkiej Brytanii dotyczących odsetka pacjentów leczonych operacyjnie w celu usunięcia guza w okresie 9 miesięcy od diagnozy w latach 2013-2014. Przyjęto, że jeśli pacjent w tym okresie nie miał przeprowadzonego zabiegu resekcji guza, to jego nowotwór można zaklasyfikować jako nieoperacyjny. W obliczeniach uwzględniono przy tym również przypadki nieoperacyjnych raków diagnozowanych w stopniach I i II, przyjmując że brak możliwości resekcji guza u tych pacjentów implikuje bezpośrednią progresję do stadiów III lub IV.

Tabela 21.
Stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy i odsetek pacjentów leczonych operacyjnie – dane z rejestrów

Wskazanie	I	II	III	IV	Źródło
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy					
Przełyk (ICD-10 C15)	79 (4%)	299 (15%)	419 (22%)	1146 (59%)	Mapy Potrzeb Zdrowotnych – Więckowska 2015 [20]
Górny układ pokarmowy. (ICD-10 C16, C26)	65 (1%)	1261 (16%)	2202 (28%)	4242 (55%)	
Odsetek pacjentów leczonych operacyjnie w celu usunięcia guza do 9 miesięcy od diagnozy					
Przełyk (ICD-10 C15)	47,90%	35,60%	29,10%	1,50%	Cancer Research UK – statystyki dotyczące leczenia raka przełyku [45]
Żołądek i połączenie żołądkowo-przełykowe	56,90%	46,50%	44,90%	3,40%	Cancer Research UK – statystyki dotyczące leczenia raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego [46]

*w obliczeniach nie uwzględniono operacji w stadium zaawansowania IV

Kompilując dane o stadiach nowotworu w momencie diagnozy oraz o odsetku pacjentów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego w zależności od tego stadium oszacowano odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dla analizowanych wskaźników.

Tabela 22.

Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wśród pacjentów z rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku – dane literaturowe

Wskazanie	Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym w momencie diagnozy
Rak przełyku	86,3%
Rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego	79,3%

Progresja ze stadium operacyjnego

Zidentyfikowano 2 opracowania, w których określono, że częstość progresji raka żołądka ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego wynosi odpowiednio 40-65% (Dicken 2005) i 40-60% (Bresalier 2019). W obliczeniach odsetka wykorzystano średnią z tak określonych przedziałów prawdopodobieństwa progresji, tj. 51,3%. Wartość tę odniesiono do pacjentów z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego.

W przypadku raka przełyku zidentyfikowano 2 opracowania, w których odsetek pacjentów z progresją do choroby zaawansowanej określono w oparciu o dane dużych kohort pacjentów leczonych radykalnie. W obu badaniach uzyskano podobne wyniki – w badaniu Lou 2013 progresja nastąpiła u 37,9% pacjentów, natomiast w badaniu Butter 2017 – u 43,5% chorych (w badaniu tym uwzględniono również chorych z rakiem połączenia żołądkowo – przełykowego, jednak stanowili oni relatywnie niewielką grupę). Do obliczeń wykorzystano średnią z obu zidentyfikowanych wyników, tj. 40,7%.

Tabela 23.

Progresja ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego lub rozlanego – dane literaturowe

Wskazanie	Progresja do stadium nieoperacyjnego / przerzutowego
Przełyk	40,7%
Żołądek i połączenie żołądkowo-przełykowe	51,3%

Zwraca uwagę fakt, że obiektywnie wysoka niepewność dotycząca ryzyka progresji ze stadium pierwotnie nieoperacyjnego ma relatywnie niewielkie znaczenie dla wyników obliczeń, ponieważ jedynie niespełna 20% pacjentów z analizowanej populacji jest diagnozowanych w stanie umożliwiającym radykalne leczenie chirurgiczne.

Podsumowanie

Oszacowane odsetki pacjentów, którzy – na dowolnym etapie swojego leczenia – znajdą się w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym – dane z domeny publicznej

Grupa pacjentów		Rak przełyku	Rak żołądka i połączenia żołądkowo - przełykowego
Pacjenci diagnozowani w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym	A	86,3%	79,3%
Pacjenci diagnozowani w stadium operacyjnym	B (=100%-A)	13,7%	20,7%
Progresja do stadium nieoperacyjnego lub IV	C	40,7%	51,3%
Pacjenci ze stadium nieoperacyjnym lub IV w dowolnym momencie od diagnozy	D = A + B+C	89,9%	91,4%

[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]

2.5.3.5. TESTOWANIE NA OBECNOŚĆ MUTACJI HER2 I EKSPRESJI PDL-1

Nie zidentyfikowano w domenie publicznej danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzana jest diagnostyka genetyczna umożliwiająca leczenie za pomocą NIV.

2.5.3.7. PACJENCI Z EKSPRESJĄ PD-L1 CPS \geq 5

Wyznaczenie odsetka pacjentów z analizowanymi nowotworami, u których łączny wynik pozytywny CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 5 przeprowadzone została wyłącznie w oparciu o dane literaturowe. [REDACTED]

Ze względu na znaczne rozbieżności w wynikach zidentyfikowanych badań, inaczej niż w analizie pozostałych parametrów (np. statusu mutacji HER2 czy odsetka pacjentów z gruczolakorakiem, w przypadku których zidentyfikowane badania prezentowały spójny obraz charakterystyki pacjentów) średni odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS \geq 5 określono jako średnią ważoną z wyników wszystkich zidentyfikowanych opracowań raportujących odsetek pacjentów z analizowaną charakterystyką. Nie zdecydowano się również na wyłączenie badania opisującego populację pacjentów z Chin (Chen 2022), ponieważ raportowany w nim wynik mieścił się w centralnej części przedziału wyznaczanego przez wyniki z pozostałych badań.

Dostępne dane nie umożliwiały zróżnicowania odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS \geq 5 pomiędzy analizowanymi wskazaniami, dla wszystkich rozważanych nowotworów przyjęto tę samą wartość: 51%.

Tabela 29.
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS \geq 5

Badanie	Populacja badania	Liczba badanych	Liczba pacjentów z PD-L1 CPS \geq 5	Odsetek
KEYNOTE-061 [26, 27]	Pacjenci z rakiem przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego, po niepowodzeniu terapii opartej na fluoropirymidynie	592	186	31%
Checkmate-649 [28]	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z nieoperacyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku, wieloośrodkowe badanie rejestracyjne NIV w analizowanym wskazaniu	1581	955	60%
Chen 2022 [29]	Pacjenci z rakiem żołądka, z jednego ośrodka w Chinach	930	458	49%
Schoemig-Markiefka [30]	Pacjenci poddani z rakiem żołądka leczeni operacyjnie, z jednego ośrodka w Niemczech	55	16	29%
	Średnia			51%

2.5.3.8. ODSETEK PACJENTÓW PODDAWANYCH LECZENIU SYSTEMOWEMU I STOPIEŃ SPRAWNOŚCI W SKALI ECOG 0-1

2.5.3.8.1. Dane w domenie publicznej

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy przeszukania odnaleziono 2 publikacje, w których raportowano dane na temat odsetka pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego i przelyku poddawanych leczeniu systemowemu: Shankaran 2021 [31] i Le 2020 [23] (Tabela 30, Tabela 31). W obu tych opracowaniach oparto się na danych z bazy Flatiron Health zbierającej dane z blisko 300 klinik w Stanach Zjednoczonych. W obu tych opracowaniach raportowano również odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wśród pacjentów rozpoczynających leczenie systemowe, w związku z tym dla zachowania spójności dla tego parametru wykorzystano to samo źródło danych.

W ocenie częstości stosowania leczenia systemowego, w przypadku danych dla raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przelykowego w analizie wykorzystano dane z opracowania Le 2020, które umożliwiło określenie odsetka odrębnie dla każdego z tych dwóch wskazań, natomiast w ocenie odsetka pacjentów leczonych w I linii z zaawansowanym rakiem przelyku wykorzystano dane z opracowania Shankaran 2021 (brak danych w opracowaniu Le 2020).

W ocenie stopnia sprawności oparto się wyłącznie na opracowaniu Shankaran 2021, w którym dostępne dane obejmowały stan sprawności u pacjentów rozpoczynających leczenie systemowe (w pracy Le 2020 raportowano natomiast parametry sprawności pacjentów w momencie diagnozy).

Tabela 30.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego i przelyku poddawanych leczeniu systemowemu – dane z bazy Flatiron Health w Stanach Zjednoczonych

Wskazanie	Opracowanie	Populacja w badaniu	Liczba badanych	Pacjenci poddani leczeniu systemowemu	Odsetek
Rak przelyku	Shankaran 2021 [31]	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem przelyku, z potwierdzeniem gruczolakoraka, z badania wykluczono pacjentów leczonych trastuzumabem oraz z pozytywnym statusem HER2 przed rozpoczęciem 1 linii terapii	2083	1573	77,7%
Rak żołądka			1862	1366	73,4%
Rak połączenia żołądkowo-przelykowego	Le 2020 [23]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przelykowego, z potwierdzeniem gruczolakoraka, z badania wykluczono kobiety w ciąży	1429	1113	77,9%

- niestwierdzona nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- nieobecność przeciwwskazań do immunoterapii.

Przyjęto, że kryteria te są pośrednio ujęte częściowo w ramach kryterium kwalifikacji pacjenta do leczenia systemowego i wymaganej sprawności (pacjenci z chorobami współistniejącymi wymagającymi dużych dawek sterydów lub z objawowymi przerzutami do mózgu prawdopodobnie częściej niż inni nie spełniają kryterium odpowiedniej sprawności), częściowo natomiast – uwzględnione są w prognozach rozpowszechnienia niwolumabu.

Tabela 33.
Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy obliczeń

Zmienna	Rak przełyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przełykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Liczba nowych zachorowań	1465	1476	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	KRN
Udział wskazania w ogólnym kodzie ICD-10	100%		83%		17%		Dane KRN i NFZ
Liczba nowych zachorowań	1465	1476	4253	4237	856	853	
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem	13%		95%		95%		Dane polskie z GLOBOCAN 2018
Liczba pacjentów z gruczolakorakiem	186	187	4041	4026	813	810	
Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub zaawansowanym	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS			■				■
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów bez mutacji HER2	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez mutacji HER2	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5			51%				Dane literaturowe
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	■	■	■	■	■	■	

Zmienna	Rak przelyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przelykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Odsetek pacjentów leczonych systemowo	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych systemowo	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	■	■	■	■	■	■	■
Pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-1	■	■	■	■	■	■	■
Razem populacja docelowa 2023/2024			■				

Tabela 34.
Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny

Zmienna	Rak przelyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przelykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Liczba nowych zachorowań	1465	1467	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	KRN
Udział wskazania w ogólnym kodzie ICD-10	100%		83%		17%		Dane KRN i NFZ
Liczba nowych zachorowań	1465	1467	4253	4237	856	853	
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem	13%		95%		95%		Dane polskie z GLOBOCAN 2018
Liczba pacjentów z gruczolakorakiem	186	187	4041	4026	813	810	
Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub zaawansowanym	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS			■				■
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów bez mutacji HER2	74%		78%		71%		Średnia z danych literaturowych
Liczba pacjentów bez mutacji HER2	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5			51%				Dane literaturowe

Zmienna	Rak przełyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przełykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów leczonych systemowo	78%		73%		78%		Dane literaturowe (baza Flatiron)
Liczba pacjentów leczonych systemowo	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	■		■		■		■
Pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-1	■	■	■	■	■	■	
Razem populacja docelowa 2023/2024			■				

Tabela 35.
Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny

Zmienna	Rak przełyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przełykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Liczba nowych zachorowań	1465	1467	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	5109 (ogółem kod C16)	5090 (ogółem kod C16)	KRN
Udział wskazania w ogólnym kodzie ICD-10	100%		83%		17%		Dane KRN i NFZ
Liczba nowych zachorowań	1465	1467	4253	4237	856	853	
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem	13%		95%		95%		Dane polskie z GLOBOCAN 2018
Liczba pacjentów z gruczolakorakiem	186	187	4041	4026	813	810	
Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	92%		90%		90%		Średnia z oszacowań opartych o dane w domenie publicznej
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub zaawansowanym	171	172	3632	3618	731	728	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS			■				■
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji HER2 i ekspresję PD-L1 CPS	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów bez mutacji HER2	■		■		■		■
Liczba pacjentów bez mutacji HER2	■	■	■	■	■	■	

Zmienna	Rak przelyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przelykowego		Źródło
	2023	2024	2023	2024	2023	2024	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS \geq 5			51%				Dane literaturowe
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS \geq 5	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów leczonych systemowo		■		■		■	■
Liczba pacjentów leczonych systemowo	■	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1		84%		83%		83%	Dane literaturowe (baza Flatiron)
Pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-1	■	■	■	■	■	■	
Razem populacja docelowa			■				

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Udziały poszczególnych schematów CT

Niwolumab w ramach proponowanego programu lekowego będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX). Prognozowaną częstość łączenia schematów CAPOX oraz FOLFOX z NIV zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [32], gdzie udziały terapii określono na podstawie badania CheckMate 649. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane (Tabela 36).

Tabela 36.
Udziały schematów chemioterapii stosowanych w skojarzeniu z NIV

Schemat	Odsetek pacjentów stosujących schemat
NIV + CAPOX	■
NIV + FOLFOX	■

W dalszej części dokumentu terapia NIV + CAPOX i NIV + FOLFOX będzie nazywana NIV + CT.

W analizie przyjęto, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej w populacji docelowej stosowane są różne schematy chemioterapii standardowej zwanej CT. Udziały poszczególnych schematów składających się na CT wyznaczono w oparciu ■

[Redacted content]

2.6.2. Scenariusz istniejący

Aktualnie w Polsce w terapii pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku stosowanym w Polsce refundowana jest tylko chemioterapia (por. rozdz. 1.2.1). W związku z powyższym w scenariuszu istniejącym przyjęto, że 100% pacjentów populacji docelowej będzie stosować chemioterapię standardową zalecaną i refundowaną w Polsce (CT).

Tabela 38.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym

Interwencja	2023	2024
NIV + CT	0%	0%
CT	100%	100%

2.6.3. Scenariusz nowy

[Redacted content]

[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 text block]

Zestawienie zastosowanych w obliczeniach parametrów rozpowszechnienia niwolumabu zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Rozpowszechnienie niwolumabu w scenariuszu nowym

Schemat	Rak przelyku		Rak żołądka		Rak połączenia żołądkowo-przelykowego	
	2023	2024	2023	2024	2023	2024
Analiza podstawowa						
NIV + CT	■	■	■	■	■	■
CT	■	■	■	■	■	■
Wariant B1 (minimalny)						
NIV + CT	■	■	■	■	■	■
CT	■	■	■	■	■	■
Wariant B2 (maksymalny)						
NIV + CT	■	■	■	■	■	■
CT	■	■	■	■	■	■

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym

Schemat leczenia	2023	2024
Analiza podstawowa		
NIV + CT	■	■
CT	■	■
Wariant B1 (minimalny)		
NIV + CT	■	■
CT	■	■
Wariant B2 (maksymalny)		
NIV + CT	■	■
CT	■	■

przeprowadzono alternatywne obliczenia oparte na liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym B.56 – *Leczenie zaawansowanego raka żołądka*. W programie tym od 2014 roku pacjentom z rakiem żołądka i z nadekspresją HER2 podawany jest trastuzumab (refundacja od marca 2014 roku. [47]). Wydaje się, że liczba osób leczonych w tym programie – po odpowiednim przeskalowaniu – może wskazywać na realny docelowy poziom włączania pacjentów również dla programu leczenia niwolumabem, ze względu na bardzo podobną charakterystykę ogólną populacji – zaawansowany rak żołądka, profil interwencji – terapia celowana w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w leczeniu pierwszej linii i wreszcie zbliżoną efektywność interwencji [28, 48]. Oszacowanie oparte na danych o realnie leczonych pacjentach pozwala ocenić faktyczne możliwości systemu opieki zdrowotnej w Polsce – w tym liczbę pacjentów poddawanych odpowiedniej diagnostyce molekularnej czy kolejki do świadczeń.

Zestawienie danych NFZ o liczbie pacjentów leczonych w tym programie zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Liczba pacjentów w programie B.58, dane NFZ za pośrednictwem serwisu IkarPro [47]

Parametr	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	I połowa	Cały rok	I połowa	Cały rok	I połowa	Cały rok	I połowa	Cały rok	I połowa	Cały rok	I połowa	Cały rok
Liczba pacjentów	109	171	132	229	139	206	131	195	150	222	137	222

Ponieważ pacjenci w programie mogą być leczeni przez wiele miesięcy i ta sama osoba może być uwzględniona w statystykach dla różnych lat kalendarzowych, do celów oceny dynamiki kwalifikacji pacjentów do leczenia wykorzystano informację o liczbie pacjentów objętych leczeniem w II połowie roku w poszczególnych latach kalendarzowych (różnica pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w danym roku i liczbą pacjentów, którzy leczeni byli w I połowie roku). W II połowie roku 2021 było to 85

pacjentów, co pozwala szacować, że w całym roku liczba chorych rozpoczynających terapię trastuzumabem to dwukrotność tej wartości, tj. 170 osób (Tabela 43).

Tabela 43.
Liczba nowych pacjentów kwalifikowanych do programu B.58 w ostatnim roku

Parametr	2021		Pacjenci zakwalifikowani do leczenia w II połowie roku	Szacunkowa liczba pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ciągu roku
	I połowa	Cały rok		
Liczba pacjentów	137	222	85	170

W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego B.58 – znajdują 2 istotne warunki ograniczające możliwość włączenia pacjenta do terapii z wykorzystaniem trastuzumabu, które nie zostały wpisane do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu:

- obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej,
- wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%.

W związku z powyższą różnicą w kryteriach kwalifikacji do porównywanych terapii, w celu dalszych obliczeń przeprowadzono korektę liczby pacjentów leczonych trastuzumabem powiększając ją dodatkowo o pacjentów, u których brak kwalifikacji do leczenia wynikał z niespełnienia specyficznych dla istniejącego programu lekowego kryteriów włączenia. [REDACTED]

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

Program lekowy B.58 skierowany jest do pacjentów z rakiem żołądka, jednak ze względu na wspólną klasyfikację ogólną ICD-10 dla raka żołądka *per se* i dla raka połączenia żołądkowo-przełykowego, a także ze względu na wskazanie rejestracyjne trastuzumabu (HER2 dodatni gruczolakorak żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego) w analizie przyjęto, że populacja ta obejmuje pacjentów z rakiem żołądka i z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego w rozumieniu niniejszego opracowania.

Kolejne kroki konwersji liczby pacjentów leczonych trastuzumabem na odpowiadającą jej liczbę pacjentów potencjalnie leczonych niwolumabem i określone w oparciu o nią docelowe

rozpowszechnienie niwolumabu zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 45). W obliczeniach – poza korektą związaną ze specyficznymi dla trastuzumabu kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, konieczne było ponadto skalibrowanie populacji tak, by zamiast podgrupy pacjentów z nadekspresją HER2 obejmowała populację bez tej nadekspresji, a także uwzględnienie dodatkowo kryterium wymaganej ekspresji PD-L1, nieobecne w programie lekowym B.58. W ostatnim kroku szacowania populacji realnie kwalifikowanych do leczenia pacjentów kohortę chorych z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego poszerzono o wyznaczoną proporcjonalnie populację chorych z rakiem przełyku.

Tabela 45.
Szacowana liczebność populacji docelowo leczonej w programie lekowym dla niwolumabu – kalibracja danych o liczbie pacjentów leczonych trastuzumabem

Parametr	Zmienna	Wartość	Sposób obliczeń
Pacjenci kwalifikowani do terapii trastuzumabem w ciągu roku	A	170	Dane NFZ, oszacowanie na podstawie pacjentów włączonych do leczenia w II połowie 2021 roku
Odsetek pacjentów z obecnością zmian lub niewydolnością serca	B	■	■
Pacjenci, którzy mogliby być kwalifikowani do terapii trastuzumabem, gdyby nie kryteria obecności zmian i niewydolności serca	C	■	Wynik obliczeń: $C = A / (1-B)$
Odsetek pacjentów z nadekspresją HER2 w ogóle pacjentów z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego	D	17%	Założenie analizy (por. rozdz. 2.5.3.6, 2.5.3.9), średnia ważona wyniku dla raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego
Szacowana liczba pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez nadekspresji HER2 włączana do alternatywnego dla B.58 programu lekowego	E	■	$=C*(1-D)/D$
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	F	51%	Założenie analizy (por. rozdz. 2.5.3.7)
Szacowana liczba pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez nadekspresji HER2 włączana do alternatywnego dla B.58 programu lekowego	G	■	$G = E \times F$
Szacowana liczba pacjentów z przełyku włączana do programu lekowego	H	■	Proporcjonalnie do liczby pacjentów z rakiem żołądka (G), na podstawie oszacowań populacji docelowej w wariancie podstawowym
Razem liczba pacjentów włączana do programu lekowego	I	■	$I=G + H$
Liczebność populacji docelowej	K	■	Wynik obliczeń – analiza podstawowa (por. rozdz. 2.5.3.9)
Szacowane docelowe rozpowszechnienie terapii w programie lekowym	L	■	$L = I / K$



2.7. Zużycie zasobów

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dane o efektywności, dawkowaniu oraz zużyciu zasobów zastosowane w analizie ekonomicznej [32].

W analizie ekonomicznej koszty leków (i ich podania) wyznaczono w oparciu o dane z badania CheckMate 649 dotyczące średniej liczby podanych dawek w podziale na substancje [32]. W ramach analizy wpływu na budżet pacjenci rozpoczynają leczenie w różnych momentach horyzontu czasowego, dlatego konieczne było rozłożenie w czasie kosztów na pacjenta z analizy ekonomicznej. W celu możliwie wiernego odzwierciedlenia rozkładu kosztów w czasie założono, że całościowo koszty leków (i ich podania) odpowiadają danym z analizy ekonomicznej, a ich rozkład w czasie jest zgodny z krzywą czasu do przerwania terapii (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*) z analizy ekonomicznej. W ramach analizy ekonomicznej dla każdej substancji wyznaczono proporcję średniej liczby dawek do liczby dawek wyznaczonej na podstawie TTD (Tabela 46,

Tabela 47).

Tabela 46.
Średnia liczba dawek leków – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Schemat	Substancja	Średnia liczba dawek	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD
NIV + CAPOX	Niwolumab	■	■
	Oksaliplatyna	■	■
	Kapecytabina	■	■
NIV + FOLFOX	Niwolumab	■	■
	Oksaliplatyna	■	■
	Leukoworyna	■	■
	5-fluorouracyl	■	■
	5-fluorouracyl	■	■
CAPOX	Oksaliplatyna	■	■
	Kapecytabina	■	■
FOLFOX	Oksaliplatyna	■	■
	Leukoworyna	■	■
	5-fluorouracyl	■	■
	5-fluorouracyl	■	■

Tabela 47.
Średnia liczba dawek leków – schematy wchodzące w skład CT – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Schemat	Substancja	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD	Schemat	Substancja	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD
---------	------------	--	---------	------------	--

Schemat	Substancja	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD	Schemat	Substancja	Faktyczna liczba dawek / liczba dawek wg TTD
DOF	Docetaksel	■	ECF	EPI	■
	Oksaliplatyna	■		CIS	■
	5-fluorouracyl	■		5-FU	■
FC	5-fluorouracyl	■	KC	CPE	■
	Cisplatyna	■		CIS	■
FOLFIRI	Leukoworyna	■	EOF	EPI	■
	5-fluorouracyl	■		OXA	■
	Irynotekan	■		5-FU	■
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU		■	Monoterapia z zastosowaniem CPE		■

5-FU – monoterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu, CPE – monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny

W celu wyznaczenia odpowiednich kosztów leków w kolejnych tygodniowych cyklach, zaimplementowane w modelu ekonomicznym krzywe TTD zostały przeskalowane przez uzyskane powyżej odsetki. Dodatkowo na potrzeby analizy BIA dla poszczególnych schematów leczenia wyznaczono proporcję średniego kosztu podania schematu wyznaczonego na podstawie średniej liczby dawek do całkowitego kosztu podania schematu wyznaczonego na podstawie TTD (Tabela 48). Odsetki te zostały zastosowane do kosztów podania w kolejnych cyklach leczenia na podstawie TTD dostępnych w modelu ekonomicznym [32], uzyskując w ten sposób koszty podania na cykl konieczne do zaimplementowania w ramach analizy wpływu na budżet.

Tabela 48.
Proporcja kosztu podania po średniej liczbie dawek do kosztu podania wyznaczonego na podstawie TTD

Schemat leczenia	Koszty podania wg średniej liczby dawek / koszty podania wg TTD
NIV+FOLFOX	■
NIV+CAPOX	■
FOLFOX	■
CAPOX	■
Inne CT	■

W analizie uwzględniono również intensywności dawki (DI, ang. *Dose Intensity*), tj. wielkości dawek poszczególnych substancji podawanych pacjentom w odniesieniu do zalecanych wielkości dawek, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [32].

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków i podania

2.8.1.1. OPDIVO®

[Redacted content]

[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. CHEMIOTERAPIA

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii wykorzystano dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [33]. Dla poszczególnych substancji policzono średnią cenę z okresu 07.2021 r – 06.2022 r. lub w przypadku zaobserwowania trendu spadkowego w tym okresie uwzględniono cenę z czerwca 2022 r (dla kapecytabiny, irynotekanu, oksaliplatyny). Poniżej przedstawiono koszty substancji stosowanych w schematach CT uwzględnione w analizie.

Tabela 50.
Koszt leków stosowanych w schematach CT

Substancja czynna	Średni koszt za mg
Cisplatyna	0,50 zł
Docetaksel	0,79 zł
Epirubicyna	1,82 zł

Substancja czynna	Średni koszt za mg
5-fluorouracyl	0,01 zł
Leukoworyna	0,17 zł
Irynotekan	0,26 zł
Kapecytabina	0,003 zł
Oksaliplatyna	0,37 zł

2.8.1.3. PODSUMOWANIE

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

Tabela 51.
Koszty leków i podania w tygodniowym cyklu

Rodzaj terapii	Koszty leków w tygodniowym cyklu		Koszty podania w tygodniowym cyklu
NIV + CT			
Niwolumab + CAPOX			162,24 zł
Niwolumab + FOLFOX			486,72 zł
CT			
FOLFOX	120,35 zł		390,00 zł
CAPOX	83,63 zł		130,00 zł
DOF ^a	46,53 zł		325,91 zł
FC	45,32 zł		487,50 zł
FOLFIRI	137,76 zł		585,00 zł
ECF ^a	60,49 zł		1 581,86 zł
KC	67,47 zł		111,43 zł
EOF	115,18 zł		2 730,00 zł
Monoterapia z zastosowaniem 5-FU	60,83 zł		1 690,00 zł
Monoterapia z zastosowaniem CPE	69,01 zł		0,00 zł

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

a) ze względu na ograniczenie czasu trwania terapii wynikające z dawkowania uwzględniono odsetek pacjentów, którzy zgodnie z krzywą TTD dla CT otrzymywali leczenie do odpowiednio 32 tygodnia dla DOF (66,85%) i 24 tygodnia dla ECF (57,94%)

2.8.2. Pozostałe koszty

Pozostałe dane kosztowe uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [32]. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Tabela 52.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Moment naliczania kosztów	NIV + CT	CT
Kwalifikacja do leczenia	Jednorazowo na początku leczenia	1 946,69 zł	0,00 zł
Monitorowanie	Przed progresją	104,99 zł	31,09 zł
	Po progresji	31,09 zł	31,09 zł
Działania niepożądane	Jednorazowo na początku leczenia	3 039,16 zł	2 271,29 zł
Kolejna linia terapii ^{a)}	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	1 226,64 zł	1 363,30 zł
Opieka terminalna	Jednorazowo w chwili zgonu	6 505,57 zł	

a) koszty uwzględniają odsetek pacjentów leczonych aktywnie w ramach kolejnej linii terapii (36,8% dla NIN + CT, 40,9% dla CT)

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 52 cykli po 7 dni,
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN, danych sprawozdawanych przez NFZ, [REDAKTOWANE] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych,
- w scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów będzie stosować chemioterapię standardową,
- udziały terapii w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z chemioterapią w ramach proponowanego programu lekowego, [REDAKTOWANE],
- udziały schematów wchodzących w skład chemioterapii w I linii leczenia oraz schematów stosowanych w II linii leczenia oszacowano [REDAKTOWANE], które odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną,
- prognozowaną częstość łączenia schematów CAPOX oraz FOLFOX z niwolumabem określono na podstawie badania CheckMate 649,
- przyjęto, że w kolejnych 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 na podstawie uwzględnionych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych, danych o efektywności oraz zużycia zasobów. W ramach analizy BIA wyznaczono skumulowane na koniec roku kalendarzowego koszty 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, w tym warianty rozważane w ramach analizy ekonomicznej [32]:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: oszacowanie liczebności populacji docelowej,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant B: rozpowszechnienie NIV+CT w scenariuszu nowym
- parametry kosztowe:
 - wariant C: liczba dawek,
 - wariant D: zużycie leków.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono 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.

Tabela 54.
Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2023	2024
Leki	■	■
w tym NIV	■	■
Podanie	■	■
Monitorowanie	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■
Terapia kolejnych linii	■	■
Opieka terminalna	■	■
Łącznie	■	■

3.3. Scenariusz nowy

■

■
■
■
■

■
■
■

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 59.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2023	2024
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie NIV + CT		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 60.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - ██████████

Liczba pacjentów	2023	2024
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

Tabela 61.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - ██████████

Liczba pacjentów	2023	2024
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie preparatem Opdivo® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów [10].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania produktu Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Opdivo®. Wydatki związane z podaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią będą również zbliżone do aktualnych wydatków związanych z podawaniem leków stosowanych w terapii nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku.

Podjęcie decyzji o finansowaniu NIV w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu NIV w skojarzeniu z chemioterapią zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie NIV w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku u pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Tabela 62.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdivo® 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 ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
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	Obecnie w Polsce pacjenci z nieoperacyjnym gruczolakorakiem przełyku i żołądka znajdują się w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej, polegającej na braku dostępu do terapii zwiększającej skuteczność dotychczasowego leczenia, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez pogarszania jakości życia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z nieoperacyjnym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.
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	Finansowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż NIV zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego pacjentów z nieoperacyjnym i zaawansowanym gruczolakorakiem zlokalizowanym w obrębie przełyku i żołądka.
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 i wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (XELOX/FOLFOX) ze środków publicznych [REDACTED]
[REDACTED] Jednocześnie 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. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6. Ograniczenia

- Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie schematów wchodzących w skład CT w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Opdivo® w scenariuszu nowym określono [REDACTED]. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7. Dyskusja

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

Analizę przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane. Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich).

Wyniki przeprowadzonych oszacowań zostały dodatkowo porównane z wynikami oszacowań traktujących jako punkt wyjścia liczbę pacjentów z rakiem żołądka i z nadekspresją HER2 leczonych w ramach programu lekowego B.58 trastuzumabem. W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej i określono udziały poszczególnych schematów chemioterapii standardowej, które obecnie są stosowane w przez pacjentów z populacji docelowej. Rozpowszechnienie niwolumabu ustalono w oparciu , a dane dotyczące zużycia zasobów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany jest znacznym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji, i w konsekwencji z wydłużeniem czasu trwania terapii względem obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Obecnie preferowanym sposobem leczenia zaawansowanych bądź przerzutowych nowotworów przelyku i żołądka jest chirurgiczny zabieg resekcji guza uzupełniony chemioradioterapią lub chemioterapią, zaś u pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem, standardem postępowania pozostaje leczenie paliatywne. Dostępne metody leczenia chemioterapeutycznego są niewystarczające, przez co polscy pacjenci z populacji docelowej są aktualnie w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*), które mogłyby zostać zaspokojone w przypadku objęcia Opdivo® finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny jest pierwszą terapią

przeznaczoną do leczenia pierwszej linii HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowego lub przelyku, umożliwiającą istotne klinicznie wydłużenie przeżycia pacjentów z CPS \geq 5 [REDACTED]. Dodatkowo terapia ta zmniejsza ryzyko progresji oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej, nie obniżając jakości życia chorych.

8. Bibliografia

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. HTA Consulting 2022.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> (23.8.2022).
3. Uchwała Nr 3/2022/IV. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (18.8.2022).
4. (2022) EMA: nowe wskazania dla preparatów związanych z obszarem immuno-onkologii. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/ema-nowe-wskazania-dla-preparatow-z-immuno-onkologii/> (18.8.2022).
5. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%20I_czarna.pdf (18.8.2022).
6. Niwolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/178/AW/178_AW_OT.4231.61.2021_Opdivo_BIA.pdf (18.8.2022).
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (22.7.2022).
8. Nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer TA707. NICE 2021 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/resources> (18.8.2022).
9. Jesinghaus M, Steiger K, Slotta-Huspenina J, Drecoll E, Pfarr N, Meyer P, Konukiewicz B, Bettstetter M, Wieczorek K, Ott K, Feith M, Langer R, Weichert W, Specht K, Boxberg M. (2017) Increased intraepithelial CD3+ T-lymphocytes and high PD-L1 expression on tumor cells are associated with a favorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma and allow prognostic immunogenic subgrouping. *Oncotarget* 8(29):46756–46768.
10. Charakterystyka produktu leczniczego. Opdivo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (2.8.2022).
11. Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/REK/RP_60_2019_%20Keytruda_KW.pdf (18.8.2022).
12. Kołodziej A. (2013) Wytyczne postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego. *Polskie Towarzystwo Urologiczne* 174.
13. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebret T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, i in. (2021) Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 384(22):2102–2114.
14. Nowak-Sadzikowska J, Jakubowicz J. (2014) Rola teloradioterapii w inwazyjnym raku pęcherza moczowego. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64:169–174.

15. Antoniewicz AA, Zapała Ł. (2011) Cystektomia radykalna - standard operacji we współczesnej urologii. *Przegląd Urologiczny* 2(66):.
16. Kim B, Lee C, Kim YA, Moon KC. (2020) PD-L1 Expression in Muscle-Invasive Urinary Bladder Urothelial Carcinoma According to Basal/Squamous-Like Phenotype. *Front. Oncol.* 10:527385.
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (19.8.2022).
18. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przelyku (ICD-10: C15)”. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7666-16-2022-zlc> (22.7.2022).
19. Arnold M, Ferlay J, Henegouwen MI van B, Soerjomataram I. (2020) Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69(9):1564–1571.
20. Więckowska B. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Onkologia*. Tom 1. Warszawa 2015.
21. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafe LJ, Tang LH, Shah MA, Al-Batran S-E. (2012) Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 23(10):2656–2662.
22. Tjulandin SA, Tryakin AA, Besova NS, Sholokhova E, Ivanova JI, Cheng WY, Schmerold LM, Thompson-Leduc P, Novick D. (2019) Real-world treatment patterns among patients with advanced gastric cancer in Russia: a chart review study. *J Drug Assess* 8(1):150–158.
23. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. (2020) Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 19(1):32-38.e3.
24. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-Yi F, Xu JM, Lee K-W, Jiao S-C, Chong JL, López-Sánchez RI, Price T, Gladkov O, Stoss O, Hill J, Ng V, Lehle M, Thomas M, i in. (2015) HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 18(3):476–484.
25. Gowryshankar A, Nagaraja V, Eslick GD. (2014) HER2 status in Barrett’s esophagus & esophageal cancer: a meta analysis. *J Gastrointest Oncol* 5(1):25–35.
26. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M, Fornaro L, Olesinski T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Van Cutsem E, Elme A, Thuss-Patience PC, Chau I, i in. (2020) Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *JCO* 38(15_suppl):4503–4503.
27. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu M-H, Fornaro L, Olesiński T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Goekkurt E, Mansoor W, McDermott RS, Shacham-Shmueli E, i in. (2018) Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 392(10142):123–133.
28. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398(10294):27–40.
29. Chen X, Zhang H, Wang M, Liu H, Hu Y, Lin T, Chen H, Zhao M, Chen T, Li G, Yu J, Zhao L. (2022) Relationship Between Programmed Death Ligand 1 Expression and Other Clinicopathological Features in a Large Cohort of Gastric Cancer Patients. *Front Immunol* 13:783695.
30. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, Buettner R, Schroeder W, Bruns CJ, Loeser H, Alakus H, Quaas A. (2021) Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer* 24(5):1115–1122.
31. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, Chau I. (2021) A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy

- for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther* 38(1):707–720.
32. ██████████ Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. HTA Consulting 2022.
 33. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2022 r. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8254.html> (26.8.2022).
 34. (2021) 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: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (18.8.2022).
 35. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016.
 36. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w leczeniu nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC). Instytut Arcana 2021 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7588-167-2021-zlc> (22.7.2022).
 37. Cyramza, Ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: uogólniony rak gruczolowy żołądka (ICD10: C16.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6578-29-2020-zlc> (22.7.2022).
 38. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cyramza (ramucyrumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc> (22.7.2022).
 39. Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, Zlecenie 296/2013 – AOTMiT. Dostęp: <http://bip.aotm.gov.pl/zlecenie-2962013/> (22.7.2022).
 40. Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, Mattiucci GC, Valentini V. (2014) Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiation Oncology* 9(1):45.
 41. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. (2017) Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3:17036.
 42. Fukai H, Koide N, Yanagisawa N, Koyama Y, Kitagawa N, Ogihara Y, Ohya M. (2022) A case report of adenosquamous carcinoma of the esophagogastric junction. *Surgical Case Reports* 8(1):82.
 43. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. (2019) Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Rev* 14(2):89–103.
 44. Milano AF. (2019) 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med* 48(1):5–23.
 45. (2015) Oesophageal cancer treatment statistics. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment> (22.7.2022).
 46. (2015) Stomach cancer treatment statistics. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/diagnosis-and-treatment> (22.7.2022).
 47. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (28.7.2022).

9. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2022 roku.....	9
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku.....	10
Tabela 3.	Liczebność populacji, w której NIV jest obecnie stosowany – stan na 2021 rok.....	10
Tabela 4.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie – dane z wcześniejszych analiz dla NIV.....	13
Tabela 5.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy, pierwsza linia.....	14
Tabela 6.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu wcześniej nieleczony, zaawansowany lub z przerzutami, HER2 ujemny gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z ekspresją PD-L1 ≥ 5	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.....	15
Tabela 9.	Liczebność populacji, u której można zastosować NIV we wskazaniu: zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku.....	16
Tabela 10.	Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego w populacji osób w wieku 15 lat i powyżej – prognoza.....	17
Tabela 11.	Parametry uwzględnione w ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową.....	17
Tabela 12.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie.....	18
Tabela 13.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	20
Tabela 14.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	21
Tabela 15.	Liczba zachorowań na raka przełyku (ICD-10 C15) (wiek 15+) - dane KRN oraz prognoza na lata 2020-2024.....	27
Tabela 16.	Liczba zachorowań na raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16) (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2019-2024.....	28
Tabela 17.	Liczebność populacji (chorobowość) z wybranymi kodami ICD-10 – dane NFZ [18].....	29
Tabela 18.	Oszacowanie udziału rozpoznań z kodem C16.0 w ogóle rozpoznań z kodem C16 – zapadalność.....	30
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wśród pacjentów z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego – dane literaturowe i [REDACTED].....	31
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wśród pacjentów z rakiem przełyku – dane literaturowe.....	31
Tabela 21.	Stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy i odsetek pacjentów leczonych operacyjnie – dane z rejestrów.....	32
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wśród pacjentów z rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku – dane literaturowe.....	33
Tabela 23.	Progresja ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego lub rozsialego – dane literaturowe.....	33
Tabela 24.	Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym – dane z domeny publicznej.....	34
[REDACTED]	[REDACTED].....	34
[REDACTED]	[REDACTED].....	35

Tabela 27.	Brak obecności mutacji HER2 w populacji pacjentów z rakiem przełyku, żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – dane literaturowe.....	35
	36
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS≥5	37
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku poddawanych leczeniu systemowemu – dane z bazy Flatiron Health w Stanach Zjednoczonych.....	38
Tabela 31.	Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 wśród pacjentów poddawanych leczeniu systemowemu – dane z bazy Flatiron Health w Stanach Zjednoczonych [31].....	39
	39
Tabela 33.	Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy obliczeń	40
Tabela 34.	Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny	41
Tabela 35.	Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny	42
Tabela 36.	Udziały schematów chemioterapii stosowanych w skojarzeniu z NIV	43
	44
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	44
	45
Tabela 40.	Rozpowszechnienie niwolumabu w scenariuszu nowym	45
Tabela 41.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym.....	46
Tabela 42.	Liczba pacjentów w programie B.58, dane NFZ za pośrednictwem serwisu IkarPro [47].....	46
Tabela 43.	Liczba nowych pacjentów kwalifikowanych do programu B.58 w ostatnim roku.....	47
	47
Tabela 45.	Szacowana liczebność populacji docelowo leczonej w programie lekowym dla niwolumabu – kalibracja danych o liczbie pacjentów leczonych trastuzumabem	48
Tabela 46.	Średnia liczba dawek leków – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej	49
Tabela 47.	Średnia liczba dawek leków – schematy wchodzące w skład CT – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej	49
Tabela 48.	Proporcja kosztu podania po średniej liczbie dawek do kosztu podania wyznaczonego na podstawie TTD	50
	51
Tabela 50.	Koszt leków stosowanych w schematach CT	51
Tabela 51.	Koszty leków i podania w tygodniowym cyklu	52
Tabela 52.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	53
Tabela 53.	Liczebność populacji docelowej w latach 2023-2024	55
Tabela 54.	Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	56
	56
	57
	57
	58
Tabela 59.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	59
Tabela 60.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej -	59
Tabela 61.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej -	59
Tabela 62.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Opdivo® ze środków publicznych	61
Tabela 63.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	73

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

Tabela 63. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
<ul style="list-style-type: none"> • obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 	Rozdz. 1.2.2, 1.2.4, 1.2.5, 2.5
<ul style="list-style-type: none"> • docelowej, wskazanej we wniosku, 	
<ul style="list-style-type: none"> • w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, 	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
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. 1.2.3
4. 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.3.2
5. 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.3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1.4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. 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
10. 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
§ 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.	
[REDAKTED]	[REDAKTED]
§ 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.8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz.8

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Oprócz parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej i rozpowszechnienia testowano warianty analizy wrażliwości rozważane w ramach analizy ekonomicznej [32], dla których wyniki BIA w zakresie wydatków inkrementalnych różniły się co najmniej o 5% od wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 64.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2023	2024	
Liczebność populacji docelowej	A0	■	■	Rozdz. 2.5
	A1	■	■	
	A2	■	■	
Rozpowszechnienie NIV+CT w scenariuszu nowym (Rak przełyku / Rak żołądka / Rak połączenia żołądkowo-przełykowego)	B0	■	■	Rozdz. 2.6.3
	B1	■	■	
	B2	■	■	
Liczba dawek	C0	Średnia liczba dawek		Analiza ekonomiczna [32]
	C1	Dolna granica 95% CI		
	C2	Górna granica 95% CI		
Zużycie leków	D0	Na podstawie średniej liczby dawek		Analiza ekonomiczna [32]
	D1	TTD		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

A.1.4. Podsumowanie

[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]

