

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab)
w leczeniu zaawansowanego
nieoperacyjnego, nawracającego lub
przerzutowego płaskonabłonkowego
raka przełyku (ESCC)
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Piłk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 2636 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2021 r.



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Cel analizy.....	9
2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	10
2.1. Populacja.....	10
2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja).....	10
2.3. Technologia opcjonalna	11
2.4. Wyniki (punkty końcowe).....	12
3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
4. Metodyka analizy ekonomicznej.....	14
4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	14
4.2. Perspektywa.....	14
4.3. Horyzont czasowy.....	14
4.4. Dyskontowanie	15
4.5. Technika analityczna	15
4.6. Struktura modelu.....	15
4.7. Główne założenia modelu.....	18
4.8. Walidacja modelu.....	19
5. Parametry modelu	20
5.1. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.....	20
5.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	20
5.3. Skuteczność.....	20
5.3.1. Analiza przeżycia	21
5.3.2. Przeżycie całkowite (OS).....	22
5.3.3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	25
5.3.4. Czas trwania leczenia (DoT).....	29
5.4. Bezpieczeństwo	35
5.4.1. Zdarzenia niepożądane	35
5.5. Koszty.....	36
5.5.1. Koszty niwolumabu.....	36
5.5.2. Koszty chemioterapii.....	37
5.5.3. Koszty jednostkowe podania niwolumabu	38
5.5.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii.....	39
5.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.....	39
5.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii.....	42
5.5.7. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby.....	42
5.5.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	43

5.5.9. Koszty po progresji choroby.....	43
5.6. Koszty leczenia paliatywnego.....	46
5.7. Użyteczności.....	47
6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	50
7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	51
7.1.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości.....	51
7.1.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	53
8. Wyniki analizy ekonomicznej.....	56
8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	56
8.2. Analiza podstawowa	59
8.2.1. Porównanie niwolumab vs paklitaksel.....	59
8.2.2. Porównanie niwolumab vs docetaksel.....	60
8.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	62
8.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	69
9. Ograniczenia analizy.....	72
10. Dyskusja i wnioski.....	73
11. Załączniki.....	75
11.1. Konsultacje z ekspertami klinicznymi.....	75
11.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku.....	76
11.2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	76
11.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	79
11.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących analiz ekonomicznych.....	80
11.3. Wyszukiwanie użyteczności.....	81
11.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	81
11.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności	83
11.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	84
11.4. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego)	87
12. Spis tabel.....	89
13. Spis wykresów i diagramów	91
14. Piśmiennictwo	92

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

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

Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: marzec 2021 r.

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

Dane kontaktowe:

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

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

INDEKS SKRÓTÓW

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

PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN	Polski Nowy Złoty
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
tys.	tysiaca, tysięcy
Ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wymagania minimalne	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).

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

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [1]. W analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu (NIWO) przeprowadzono w ramach analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność.

Jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel). W randomizowanym badaniu klinicznym ATTRACTION-3 [14], które jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, w ramieniu kontrolnym pacjenci byli leczeni monoterapią taksanami (paklitaksel lub docetaksel). Zarówno polskie jak i międzynarodowe wytyczne kliniczne wskazują monoterapię taksanami jako preferowaną opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia pacjentów z ESCC [6]. Również zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych [16] taksany stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla niwolumabu spośród opcji terapeutycznych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyników dla porównania niwolumab vs irynotekan, co pozostaje zgodne z wynikami Analizy klinicznej [4], w której nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (wysoka heterogeniczność badań w zakresie populacji, sposobu przedstawienia danych dla ocenianych interwencji, rozbieżności w długości okresów obserwacji oraz metodologii badań). Zidentyfikowane dowody naukowe nie pozwalają również na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania.

Analizę wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym. W związku z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, leczonych w drugiej linii terapii jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

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

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

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

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

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

Wyniki analizy

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z monoterapią taksanem pozwala na przedłużenie życia [REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Opdivo® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do chemioterapii. [REDACTED]

Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z monoterapią taksanem pozwala na przedłużenie życia [REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Opdivo® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do chemioterapii. [REDACTED]

Wnioski końcowe

Płaskonabłonkowy rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów. Pacjenci z zaawansowaną nieoperacyjną, nawracającą lub przerzutową chorobą nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Schematy chemioterapii stosowane w obecnej praktyce klinicznej w drugiej linii leczenia nie wykazują wyraźnych korzyści w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym, u chorych szybko dochodzi do progresji choroby lub leczenie zostaje przerwane z powodu działań niepożądanych chemioterapii. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około sześciu miesięcy.

Leczenie niwolumabem zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (monoterapii taksanem). Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej średnie przeżycie całkowite pacjentów wzrasta w porównaniu do chemioterapii o [REDACTED], a średnie przeżycie wolne od progresji choroby o [REDACTED]. Jednocześnie niwolumab jest opcją terapeutyczną kosztowo efektywną. [REDACTED]

1. CEL ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *(o)esophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziale 2 (str. 10.)

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

2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO

2.1. Populacja

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego [27]:

[REDACTED]

Kryteria wyłączenia z udziału w programie obejmują [27]:

[REDACTED]

2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w terapii chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, jako monoterapia, podawana w 2. linii terapii, po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Opdivo®.

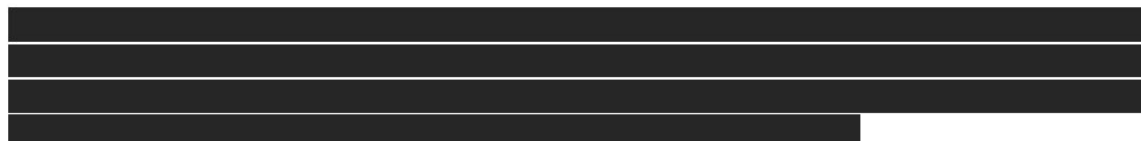
Oceniana technologia medyczna zawiera produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:

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

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

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [2] oraz protokołem badania ATTRACTION-3 [14] w leczeniu zaawansowanego ESCC niwolumab jest podawany raz na dwa tygodnie, w dawce jednostkowej 240 mg.

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6] oraz analizie klinicznej [5].



2.3. Technologia opcjonalna

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

W randomizowanym badaniu klinicznym ATTRACTION-3 [14] skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC porównywano z chemioterapią. W ramieniu kontrolnym pacjenci byli leczeni monoterapią taksanami zgodnie z wyborem badacza: 69% pacjentów otrzymało paklitaksel, zaś 31% docetaksel. Próba kliniczna ATTRACTION-3 [14] jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku.

Zarówno polskie jak i międzynarodowe wytyczne kliniczne wskazują monoterapię taksanami jako preferowaną opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia pacjentów z ESCC [6]. Również zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych [16] taksany (paklitaksel, docetaksel) stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla niwolumabu spośród opcji terapeutycznych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku.

Podsumowując, jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel).

Ponadto, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, jak również obowiązujące w Polsce regulacje prawne, wskazujące na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [28, 31], adekwatnym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest również irynotekan. Jednak zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [5] nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (wysoka heterogeniczność badań włączonych do przeglądu w zakresie populacji, sposobu przedstawienia danych dla ocenianych interwencji, rozbieżności w długości okresów obserwacji oraz metodologii badań). Zidentyfikowane dowody naukowe nie pozwalają również na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania. W związku z powyższym analiza ekonomiczna nie zawiera wyników dla porównania niwolumab vs irynotekan.

Szczegółowy opis wyboru komparatora został zaprezentowany w Analizie procesu decyzyjnego [6].

2.4. Wyniki (punkty końcowe)

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

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

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

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

3. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 [24], produkt leczniczy Opdivo® jest finansowany z środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),
- Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),
- Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia niwolumabem pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nie wpłynie na zmianę grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających niwolumab.

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo®.

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

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

4. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

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

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [redacted]. W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-Effectiveness Model for Opdivo (nivolumab) in the treatment of Advanced Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer* [4] (przygotowany w celu oceny opłacalności niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu), dostosowując go do warunków polskich.

4.2. Perspektywa

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

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

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [28], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

4.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. W związku z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, leczonych w drugiej linii terapii jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. [redacted]

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [28] oraz Wytycznymi HTA [1].

4.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,28]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [28] oraz z Wytycznymi HTA [1].

4.5. Technika analityczna

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

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

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

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

4.6. Struktura modelu

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

Globalny model ekonomiczny *Cost-Effectiveness Model for Opdivo (nivolumab) in the treatment of Advanced Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer* [4], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel, został przygotowany w celu oceny opłacalności nivolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce (wprowadzając polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów oraz użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego ATTRACTION-3 [3], z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [11]).

W modelu porównywano następujące interwencje stosowane w leczeniu drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku:

- Nivolumab (monoterapia),
- Chemioterapia taksanami (zgodnie z wynikami badania ATTRACTION-3 [3] 31% pacjentów otrzymywało leczenie docetakselem, a 69% paklitakselem),

- Docetaksel oraz paklitaksel rozpatrywane osobno (analiza dodatkowa, przy założeniu niezmienionej skuteczności tj. takiej jak dla chemioterapii ważonej odsetkami pacjentów, którzy otrzymali docetaksel bądź paklitaksel).

Modelowanie obejmowało okres 20 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka. Okres 20 lat odpowiada horyzontowi dożywności.

Partitioned survival model (PSM), typ modelu ekonomicznego standardowo stosowany w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, składa się z trzech stanów zdrowotnych:

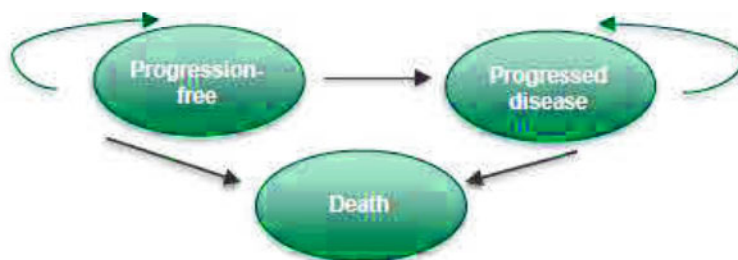
- Przeżycie bez progresji choroby (*progression-free*, PF),
- Progresja choroby (*progressed disease*, PD),
- Zgon (*death*).

Stanem wyjściowym jest stan przeżycie bez progresji choroby, w kolejnych cyklach modelu pacjenci mogą trafić do każdego ze stanów, zgodnie z krzywymi przeżycia z badania ATTRACTION-3 [3] (główny punkt końcowy – przeżycie całkowite oraz drugorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby). Stany modelu odzwierciedlają różnice w przebiegu leczenia, użytecznościach oraz kosztach leczenia choroby.

Długość cyklu modelu wynosi 1 tydzień, co pozwala precyzyjnie oszacować koszty substancji czynnych i podania leków.

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

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego



W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji choroby*, w którym uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie drugiej linii leczenia (niwolumabem bądź chemioterapią). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji choroby* do chwili progresji albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie niwolumabem oraz chemioterapią w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu trwania terapii (DoT) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 5.3.1)

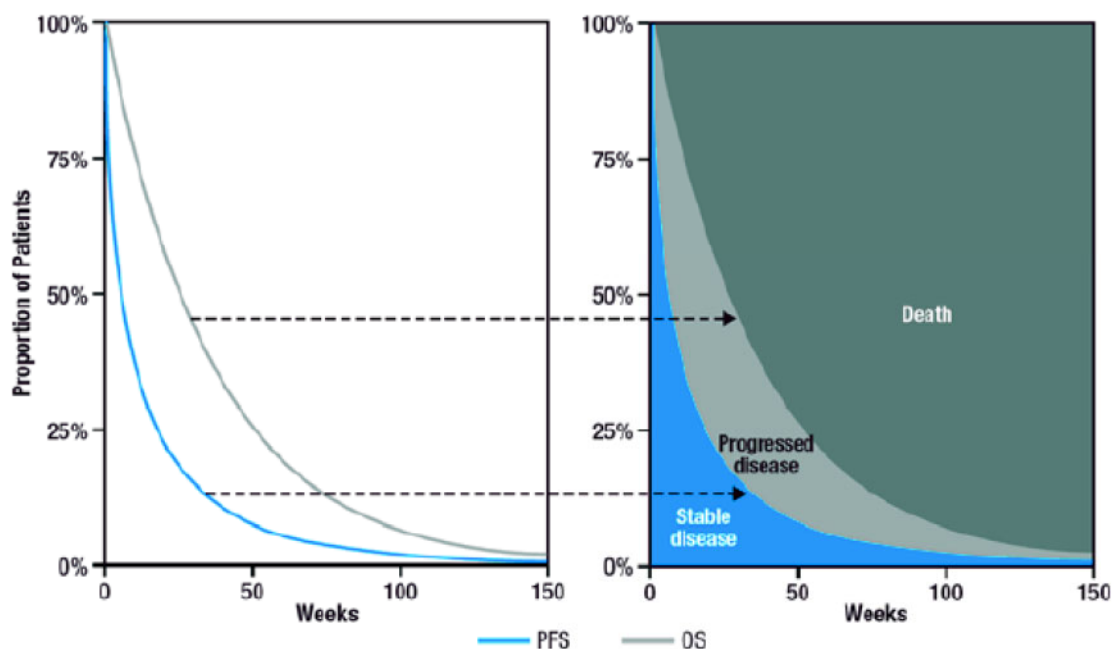
U pacjenta, który przeszedł do stanu *Progresja choroby* następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). Prawdopodobieństwo progresji wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego. W stanie tym możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie kolejnej linii (bez wyodrębniania w modelu odrębnego stanu). Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach drugiej linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji ujęta w jednym stanie modelu pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywności. W trakcie przebywania w stanie *Progresja choroby* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo zgon (co oznacza przejście do stanu *Zgon*).

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

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

Liczbę pacjentów w stanach zdrowotnych oszacowano za pomocą metody *partitioned survival*, znanej również jako modelowanie „powierzchni pod krzywą”. Podejście takie wymaga obliczenia stanu spędzonego w poszczególnych stanach na podstawie krzywych przeżycia, które zostały niezależnie dopasowane do danych PFS i OS z badania ATTRACTION-3 [3] (okres follow-up 36 miesięcy). Kolejny rysunek pokazuje, w jaki sposób krzywe PFS i OS determinują prawdopodobieństwo znalezienia się w poszczególnych stanach modelu.

Wykres 2. Szacowanie prawdopodobieństwa znalezienia się pacjenta w poszczególnych stanach modelu



Skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia dla PFS i OS zostały wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów w stanach modelu za pomocą następujących równań:

- 1) $PF(t) = P(\text{PFS})$: odsetek pacjentów bez progresji i żyjących na początku cyklu t ; oszacowania $PF(t)$ uzyskuje się bezpośrednio przy użyciu obserwowanych i ekstrapolowanych danych PFS ze źródłowego badania klinicznego;
- 2) $PD(t) = P(\text{OS}) - P(\text{PFS})$: odsetek pacjentów żyjących z progresją choroby na początku cyklu t ; oszacowania $PD(t)$ uzyskuje się poprzez kalkulację różnicy między obserwowanymi i ekstrapolowanymi danymi OS i PFS ze źródłowego badania klinicznego;
- 3) $1 - OS(t)$: odsetek pacjentów w stanie zgon na początku cyklu t .

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (lata życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 20 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania ATTRACTION-3 [3] (zobacz rozdział 5.2). Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji choroby*.

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

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

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

4.7. Główne założenia modelu

Poniżej zestawiono główne założenia modelu ekonomicznego:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego (udostępnionego przez Wnioskodawcę) do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną. Model dostosowano do zapisów proponowanego programu lekowego z udziałem niwolumabu (kryteria włączenia i wyłączenia z programu).
- Porównanie niwolumabu i chemioterapii taksanami przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanej próby klinicznej ATTRACTION-3 [3]. Jest to badanie *head to head*, bezpośrednio porównujące oceniane technologie medyczne, będące źródłem danych o skuteczności (OS, PFS), bezpieczeństwie (występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz zużyciu zasobów (DoT).
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania ATTRACTION-3 [3] (zgodnie z modelem globalnym) i zostały one przeskalowane z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [11].
- Użyteczności przyjęte w modelu są zależne od otrzymywanego przez pacjenta leczenia, co związane jest z uwzględnieniem wpływu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią na jakość życia pacjentów.
- Jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.

- W celu określenia przeżycia wolnego od progresji, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu leczenia w modelu przeprowadzono estymację parametrycznych krzywych przeżycia oraz krzywych sklejonych w oparciu o dane źródłowe (krzywe Kaplana-Meiera) z badania ATTRACTION-3 [3]. Wykorzystano następujące rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony Gamma, Gamma, funkcje sklejone z jednym oraz dwoma węzłami typu: *hazard*, *odds*, *normal*. Zastosowane w analizie podstawowej rozkłady wybrano ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC, a także na podstawie wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplan-Meiera z badania klinicznego.
- Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie niwolumabem oraz chemioterapią w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu trwania terapii (DoT), przyjmując założenie, że DoT nie może być większy od PFS, w celu uniknięcia leczenia po progresji choroby [redacted]
- Aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywotni.
- W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, jako dostatecznie krótkie, aby odzwierciedlić różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz w efektach klinicznych.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Opdivo®, leki stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.

4.8. Walidacja modelu

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

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (załącznik 11.2) odnaleziono jedno opracowanie oceniające opłacalność terapii niwolumabem w leczeniu zaawansowanego ESCC. Porównanie wyników odnalezionych publikacji z rezultatami bieżącej analizy przedstawiono w rozdziale Dyskusja i wnioski.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [5].

5. PARAMETRY MODELU

5.1. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

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

Badanie kliniczne ATTRACTION-3 (CheckMate 473, publikacja Kato 2019 [14]) to prospektywne wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) open-label III fazy, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu (NIWO) w porównaniu z chemioterapią (wybór badacza: docetaksel lub paklitaksel), u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, w wieku ≥ 20 lat, którzy wcześniej otrzymali terapię skojarzoną z udziałem fluoropirydyny oraz związków platyny. 210 pacjentów było leczonych niwolumabem, 209 pacjentów otrzymało chemioterapię. Zgodnie z wyborem komparatorów opisanym w Analizie problemu decyzyjnego [6], monoterapia taksanami stanowi odpowiedni komparator dla leczenia produktem Opdivo®.

Parametryczne krzywe przeżycia dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, a także czasu trwania leczenia oszacowano opierając się na danych przedstawiających okres obserwacji wynoszący powyżej 36 miesięcy (opublikowane w posterze Chin 2021 [3] oraz dane nieopublikowane udostępnione przez wnioskodawcę). Publikacja Kato 2019 [14] przedstawia wyniki dla minimalnego follow-up 17,6 miesięcy, które były źródłem danych o bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych.

5.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania ATTRACTION-3 [3].

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	63,9 lat	ATTRACTION-3 [3]
Odsetek kobiet	13,2%	ATTRACTION-3 [3]
Średnia masa ciała	55,4 kg	ATTRACTION-3 [3]
Średnia powierzchnia ciała	1,60 m ²	Obliczona w modelu w oparciu o wzór <i>Gehan & George</i>

5.3. Skuteczność

Źródłem danych o skuteczności klinicznej niwolumabu oraz chemioterapii w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku jest randomizowane badanie kliniczne ATTRACTION-3 (CheckMate 473 [14]), w którym oszacowano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czasy trwania leczenia pacjentów w postaci krzywych przeżycia. Dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego minimum 36,04 miesięcy zaprezentowano w posterze Chin 2021 [3] oraz w dokumentach wewnętrznych wnioskodawcy [3].

5.3.1. Analiza przeżycia

Badanie kliniczne CheckMate 473 [3] raportuje wyniki dla OS i PFS dla pacjentów z minimalnym okresem *follow-up* wynoszącym 36,04 miesiąca. Ponieważ okres obserwacji z próby klinicznej jest krótszy niż horyzont czasowy analizy ekonomicznej, aby oszacować skumulowany OS i PFS (a także długość leczenia chorych) w modelu w 20-letnim horyzoncie czasowym, parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych CheckMate 473 [14] na poziomie pacjenta.

Ponieważ około 9% pacjentów otrzymujących niwolumab przeżyło do momentu zakończenia badania i można spodziewać się, że ta korzyść z leczenia może się trwale utrzymywać, oszacowane krzywe wykorzystano do ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania.

W celu wyznaczenia najlepiej dopasowanej krzywej OS, PFS oraz DoT przeprowadzono:

1. Testowanie założenia o proporcjonalnych hazardach rozpatrywanych interwencji (wykorzystano wykresy przedstawiające log-skumulowane hazardy, log-skumulowane szanse i znormalizowane wykresy krzywych normalnych, które pozwoliły ocenić czy krzywe pozostają równoległe. Ponadto założenie o proporcjonalnych hazardach między interwencjami zostało również zbadane przy użyciu testu korelacji Grambscha i Therneau oraz oceny wizualnej wykresu reszt Schoenfelda).
2. Jeśli założenie proporcjonalnych hazardów zostało potwierdzone, zbadano szereg zależnych modeli parametrycznych, w przeciwnym przypadku rozkłady były dopasowywane do każdego ramienia niezależnie.
3. W modelowaniu parametrycznym oszacowano następujące rozkłady przeżycia w postaci krzywych: wykładniczej, Weibulla, log-logistycznej, log-normalnej, Gompertza, uogólnionej Gamma, Gamma oraz krzywych sklejonnych (*splines*) z jednym oraz dwoma węzłami typu: *hazard*, *odds* i *normal*.
4. Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) osiągnęły wartości najmniejsze, przy czym wcześniej przeprowadzono ocenę wizualną dopasowania krzywych w odniesieniu do krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 473 [14] oraz zbadano kliniczną wiarygodność ekstrapolowanego przeżycia dla kolejnych punktów czasowych (6 miesięcy, 1 rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat oraz 10 lat). Dostępny okres obserwacji wynoszący minimum 36,04 miesiące, biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń i odsetek pacjentów z przeżyciem, jest wystarczająco długi, aby dane źródłowe można było uznać za dojrzałe. Wyniki publikacji Gallacher 2021 [9] wskazują, że w przypadku dojrzałych danych kryterium BIC pozwala wybrać model z bardziej dokładnymi szacunkami w porównaniu do kryterium informacyjnego Akaike (AIC).

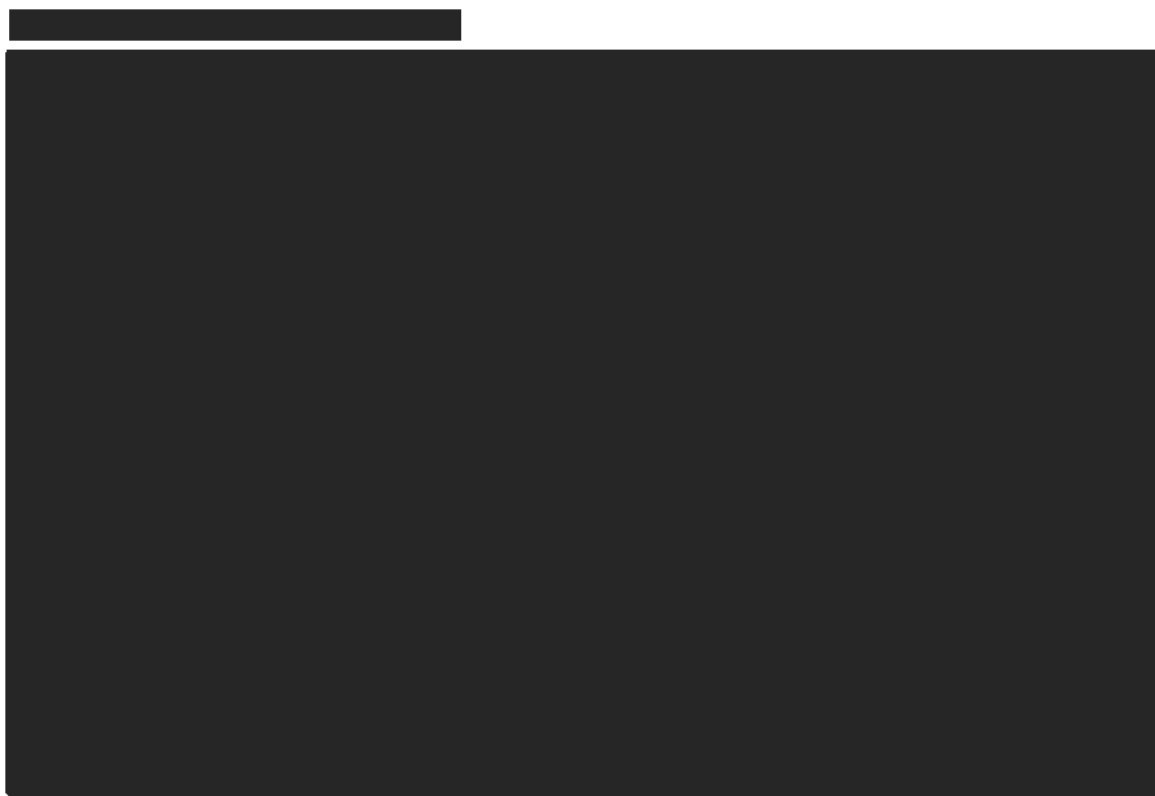
Najlepsze dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 473 [14] uzyskano dla następujących krzywych:

Tabela 3. Parametryczne krzywe przeżycia – analiza podstawowa

Punkt końcowy	Niwolumab	Chemioterapia

5.3.2. Przeżycie całkowite (OS)



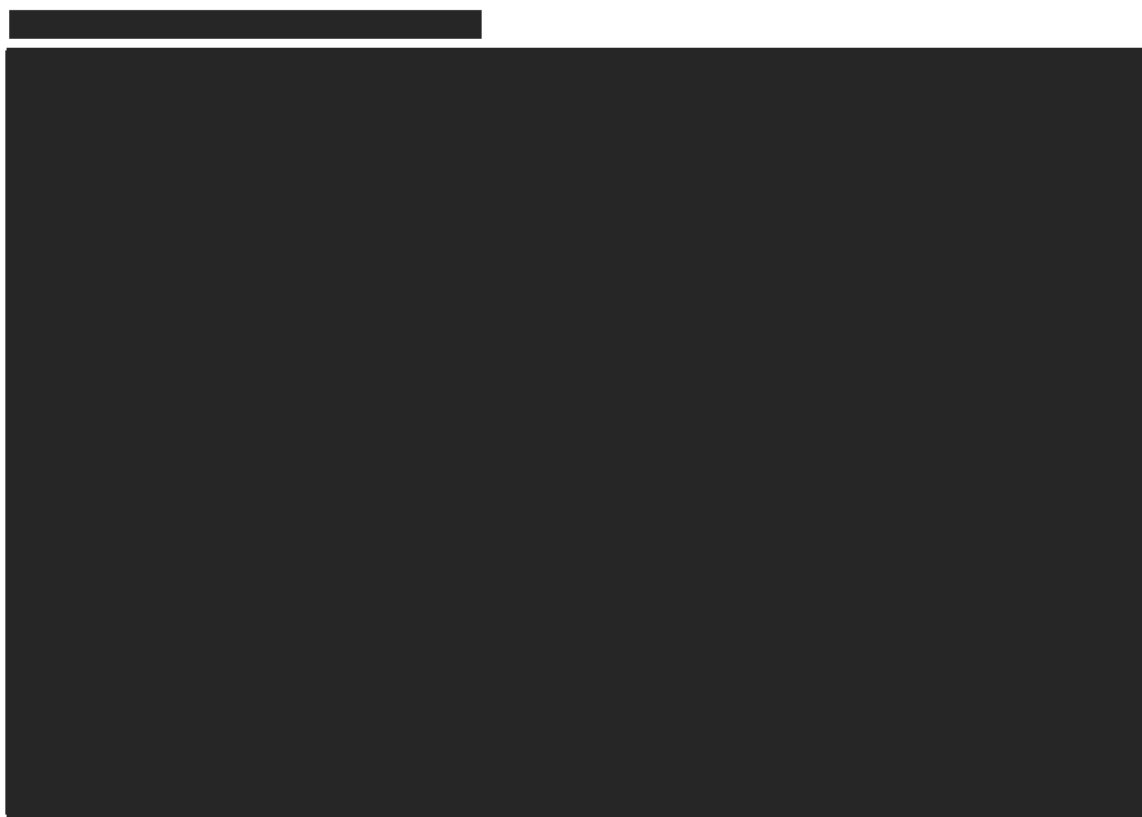


[Redacted content]

5.3.3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

[Redacted content]

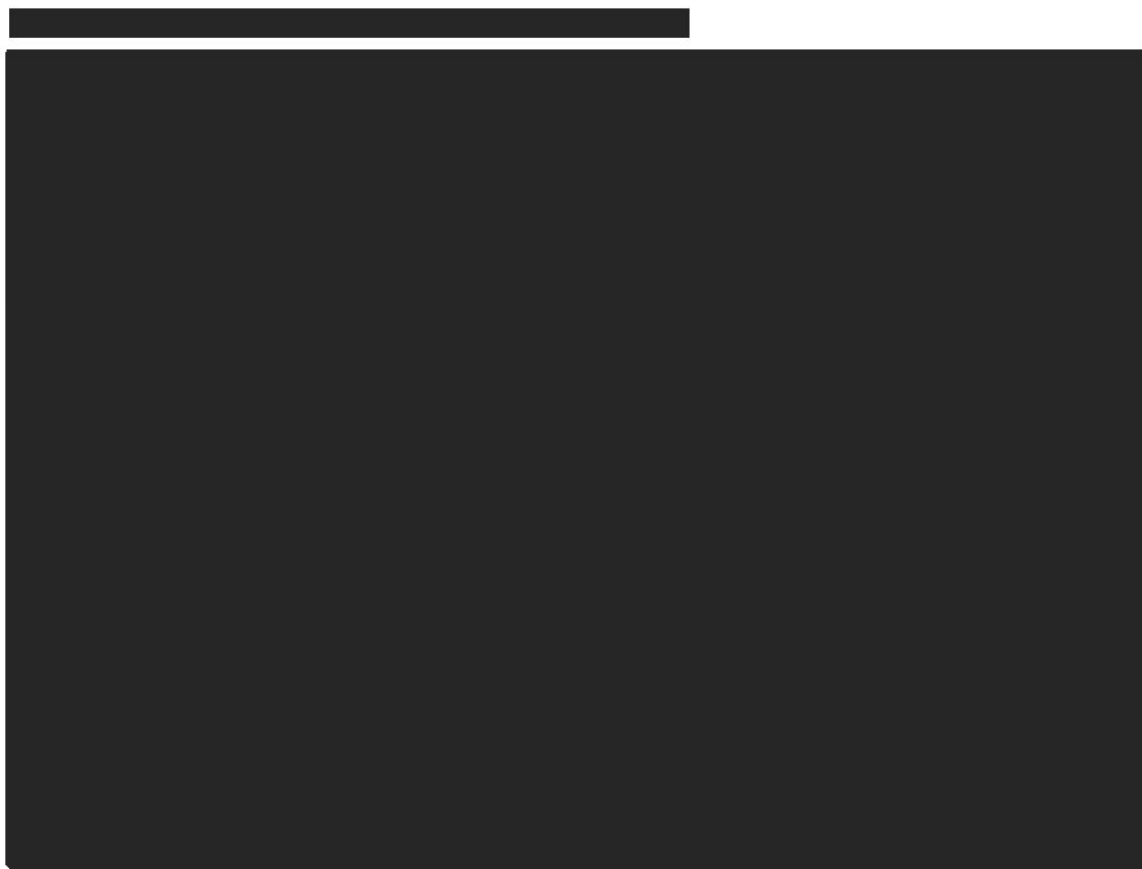




[Redacted content]

5.3.4. Czas trwania leczenia (DoT)

[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.4. Bezpieczeństwo

5.4.1. Zdarzenia niepożądane

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

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu ATTRACTION-3 [14] (dane dla *follow-up* 18 miesięcy), które wystąpiły w III lub IV stopniu u \geq 5% pacjentów, w którejkolwiek z grup stosujących leczenie interwencją lub komparatorem.

Biorąc pod uwagę, że profil bezpieczeństwa niwolumabu jest korzystny w porównaniu z chemioterapią, uwzględnienie wyłącznie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 5% i więcej pacjentów jest podejściem o charakterze konserwatywnym (na korzyść komparatora). Zgodnie z wynikami badania ATTRACTION-3 [14]:

- Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia była niższa dla ramienia niwolumabu w stosunku do chemioterapii (13,9% vs 15,9%),
- Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem była niższa dla ramienia niwolumabu w stosunku do chemioterapii (65,6% vs 95,2%),
- Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia \geq 3 związanych z leczeniem była niższa dla ramienia niwolumabu w stosunku do chemioterapii (18,2% vs 64,0%),
- Spośród zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem jedynie wysypka oraz biegunka wystąpiły u \geq 10% pacjentów otrzymujących niwolumab, podczas gdy u leczonych chemioterapią było to 15 zdarzeń niepożądanych (łysienie [47.1%], zmniejszenie liczby neutrofilii [36.5%], zmniejszenie liczby białych krwinek [34.6%], zmniejszony apetyt [26.9%], anemia [23.6%], obwodowa neuropatia czuciowa [22.6%], złe samopoczucie [21.6%], zmęczenie [20.7%], neutropenia [19.2%], nudności [16.3%], wysypka [14.9%], zapalenie jamy ustnej [12.0%], gorączka neutropeniczna [10.6%], neuropatia obwodowa [10.6%] oraz ból stawów [10.1%]),
- Odnotowano 2 zgony związane z toksycznym działaniem niwolumabu, podczas gdy dla chemioterapii liczba ta wyniosła 3.

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

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

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Niwolumab	Chemioterapia
Anemia	1,9%	9,1%
Oslabienie apetytu	1,0%	4,8%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	10,6%
Leukopenia	0,0%	6,7%
Zmniejszona liczba limfocytów	1,0%	5,8%
Neutropenia/ Zmniejszona liczba neutrofilów	0,5%	42,3%

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Niwolumab	Chemioterapia
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,5%	22,1%

5.5. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

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

5.5.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [24] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),
- Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),
- Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43),

- Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81), i ipilimumabu.

Dawkowanie niwolumabu, zgodnie z protokołem badania ATTRACTION-3 [14] przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono średnią względną intensywność dawki leku (ang. *relative dose intensity*, RDI), w oparciu o nieopublikowane wyniki badania ATTRACTION-3 (*data on file*; w publikacji Kato 2019 [14] podano jedynie mediany RDI).

Tabela 10. Dawkowanie niwolumabu

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Średnia RDI ¹		
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie			

¹ Względna intensywność dawki (ATTRACTION-3 data on file)

5.5.2. Koszty chemioterapii

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych [16] taksany (paklitaksel, docetaksel) stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla niwolumabu spośród opcji terapeutycznych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. W randomizowanym badaniu klinicznym ATTRACTION-3 [14] skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC porównywano z chemioterapią. W ramieniu kontrolnym 69% pacjentów otrzymało paklitaksel, zaś 31% docetaksel.

Paklitaksel i docetaksel nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [24].

Wymienione substancje czynne znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C, ale nie są objęte refundacją w rozpoznaniu zaawansowanego ESCC [24]:

- Paklitaksel jest refundowany we wskazaniach ICD-10 C15.1, C15.2, C15.4 oraz C15.5, jednak z ograniczeniem do leczenia miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (załącznik C.47);
- Docetaksel nie jest refundowany we wskazaniu ICD-10 C15. (załącznik C.19.).

W związku z powyższym w modelu nie uwzględniono kosztów paklitakselu oraz docetakselu. Założono, że wymienione substancje czynne są podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.)

Dawkowanie paklitakselu i docetakselu, zgodnie z protokołem badania ATTRACTION-3 [14] przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono średnią względną intensywność dawki leku (ang. *relative dose intensity*, RDI), w oparciu o nieopublikowane wyniki badania ATTRACTION-3 (*data on file*; w publikacji Kato 2019 [14] podano jedynie mediany RDI).

Tabela 11. Dawkowanie chemioterapii

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Średnia RDI ¹	Koszt/podanie [PLN]
Docetaksel	75 mg/m ²	1 / 3 tygodnie	█	0,00
Paklitaksel	100 mg/m ²	1 / tydzień przez 6 tygodni + 1 tydzień przerwy	█	0,00

¹ Względna intensywność dawki (ATTRACTION-3 data on file; w publikacji Kato 2019 [14] podano mediany RDI)

5.5.3. Koszty jednostkowe podania niwolumabu

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leku w programie lekowym przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [34]. W analizie przyjęto, że monoterapia niwolumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 12. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[34]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.5.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Ponieważ docetaksel i paklitaksel nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, w analizie założono, że wymienione substancje czynne są podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.). Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania tych leków przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu grup* [37].

W celu obliczenia kosztów hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii:

- Oszacowano odsetki pacjentów ≥ 65 roku życia oraz < 65 roku życia, w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów z badania ATTRACTION-3 [14] (biorąc pod uwagę oba ramiona z próby klinicznej),
- Założono, że rozliczenie hospitalizacji dotyczyć będzie wartości punktowej dla < 3 dni (dłuższa hospitalizacja związana z podaniem leków nie jest konieczna).

Kalkulacja kosztów hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii została przedstawiona w tabeli:

Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Grupa JGP ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt (pobyt <3 dni) [PLN] ²	Odsetek pacjentów ³	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów [PLN]
5.51.01.0006109	F07E Choroby przełyku > 65 r.ż.	1 747	1 747,00	53%	1 550,47
5.51.01.0006110	F07F Choroby przełyku < 66 r.ż.	1 329	1 329,00	47%	

¹ na podstawie *Katalogu grup* [37];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

³ na podstawie badania ATTRACTION-3 [14]

5.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

[Redacted content]

5.5.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów na jednym z ramion modelu. Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów (druga linia leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego ESCC) założono, że leczenie takich zdarzeń związane jest z hospitalizacją pacjentów. W tabeli poniżej zestawiono koszty pobytu w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, rozliczane w ramach grup JGP F07E Choroby przełyku > 65 r.ż. oraz F07F Choroby przełyku < 66 r.ż. dedykowanym leczeniu raka przełyku. Przyjęto, że wszystkie zdarzenia uwzględnione w analizie (anemia, osłabienie apetytu, gorączka neutropeniczna, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, neutropenia/ zmniejszona liczba neutrofilów oraz zmniejszona liczba białych krwinek) zostaną rozliczone w ramach jednej z wyżej wymienionych grup.

Tabela 18. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia ¹	Grupa JGP ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Odsetek pacjentów ³	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów [PLN]
5.51.01.0006109	F07E Choroby przełyku > 65 r.ż.	3 493	3 493,00	53%	3 099,94
5.51.01.0006110	F07F Choroby przełyku < 66 r.ż.	2 657	2 657,00	47%	

¹ na podstawie *Katalogu grup* [37];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

³ na podstawie badania ATTRACTION-3 [14]

W celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dwukrotny spadek oraz wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

5.5.9. Koszty po progresji choroby

W analizie uwzględniono następujące koszty występujące po progresji choroby:

- Koszt substancji czynnych,
- Koszt podania leków,
- Koszt monitorowania pacjentów,
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami badania ATTRACTION-3 [14] (suplement) odsetki pacjentów otrzymujących terapie kolejnych linii (po wystąpieniu progresji choroby) kształtowały się następująco:

Tabela 19. Leczenie po progresji choroby – badanie ATTRACTION-3 [14]

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby	
	Niwolumab	Chemioterapia
Systemowe leczenie przeciwnowotworowe ogółem	53,3%	47,4%
Taksany	47,6%	20,6%
W tym docetaksel	21,0%	7,2%
W tym paclitaksel	35,7%	13,9%
Terapia oparta na fluoropirydyminie ¹	11,4%	18,7%
Terapia oparta na platynie ²	9,5%	10,5%
Inne terapie systemowe	5,2%	13,4%
Immunoterapia ³	0,5%	6,2%

¹ gimeracyl/otrecacyl potasu/tegafur, fluorouracyl, tegafur, kapecytabina;

² cisplatyna, nedaplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna;

³ niwolumab, lambrolizumab, durwalumab, tremelimumab, ipilimumab.

Suma odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne terapie jest większa niż odsetki dla kategorii *systemowe leczenie przeciwnowotworowe ogółem*, ponieważ zestawienie obejmuje wszystkie terapie po progresji choroby (w tym pacjentów, którzy mogli otrzymać więcej niż jedną linię leczenia), bez przedstawienia w jako osobnych kategorii terapii skojarzonych.

Udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby po wcześniejszej terapii niwolumabem oraz chemioterapią zostały przyjęte w oparciu o przedstawione wcześniej wyniki próby klinicznej ATTRACTION-3 [14], przyjmując dodatkowe założenia:

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby po wcześniejszej terapii niwolumabem oraz chemioterapią przyjęte w analizie zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 20. Udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby	
	Niwolumab	Chemioterapia
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby	
	Niwolumab	Chemioterapia
██████	██	██

Rokowania w trzeciej linii terapii (oraz ew. kolejnych) są gorsze w stosunku do wysoce niekorzystnych rokowań w linii drugiej, zatem zarówno czas bez progresji choroby jak i długość leczenia będą jeszcze krótsze. W związku z powyższym średnią długość leczenia po progresji choroby oszacowano korygując średnią wartość DoT uzyskaną w modelu dla chemioterapii stosowanej w drugiej linii ██████ współczynnikiem 0,5 wyznaczonym w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka przełyku:

- W badaniu KEYNOTE-181 [15], do którego włączono pacjentów z jedną wcześniejszą linią terapii, średni czas leczenia pembrolizumabem wyniósł 4 miesiące,
- W badaniu KEYNOTE-180 [29], do którego włączono pacjentów z dwoma lub więcej wcześniejszymi liniami terapii, średni czas leczenia pembrolizumabem wyniósł 2 miesiące,
- Leczenie trzeciej (i kolejnych) linii było zatem o połowę krótsze od leczenia otrzymanego w linii drugiej ($2,0/4,0 = 0,5$).

Opisy przedstawione w poprzednich podrozdziałach zawierają prezentację kosztów jednostkowych dla poszczególnych kategorii kosztów dla terapii taksanami (paklitaksel, docetaksel). Przyjęto, że nie ulegną one zmianie po progresji choroby.

Koszt substancji czynnych fluorouracylu oraz cisplatyny zaczerpnięto z Komunikatu DGL NFZ [21]. Obie substancje zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia są refundowane w rozpoznaniu ICD-10 C15 [24].

Tabela 21. Koszty jednostkowe (1 mg) fluoropirydyny oraz cisplatyny

Substancja czynna/lek	Koszt 1 mg [PLN]
fluorouracyl	0,014
cisplatyna	0,521

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [26] w raku płaskonabłonkowym przełyku stosuje się schematy chemioterapii podobne jak w gruczolakoraku, w którym z kolei zalecane są takie same schematy leczenia jak w terapii raka żołądka. Dawkowanie fluorouracylu oraz cisplatyny przyjęto w oparciu o polskie wytyczne, zgodnie ze schematem FUP stosowanym w leczeniu paliatywnym raka żołądka:

- Fluorouracyl 750–1000 mg/m²/dobę i.v. wlew ciągły, dzień 1.–5.
- Cisplatyna 75–100 mg/m² i.v. wlew 1-godzinny, dzień 1.

Długość cyklu wynosi 4 tygodnie. Wielkość dawki w modelu ustalono w oparciu o środek przedziału rekomendowanego przez Zalecenia (tj. 875 mg/m²/dobę dla fluorouracylu oraz 87,5 mg/m² dla cisplatyny).

Fluorouracyli cisplatyna są finansowane przez płatnika publicznego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej chemioterapia. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [35]. W przypadku cisplatyny chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”, natomiast fluorouracyl wymaga ciągłej infuzji przez 24/dobę przez pięć dni, dlatego konieczne jest rozliczenie czterech dni hospitalizacji

(zgodnie z zasadą, że pierwszy i ostatni dzień pobytu w szpitalu liczy się jako jeden dzień). Oba leki są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A*) [35].

Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii po progresji choroby

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Lek podawany w ramach chemioterapii
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92	cisplatyna
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	2 283,79 (3x557,02 + 501,32)	2 283,79	fluorouracyl

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [35];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach monitorowania chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [35].

Tabela 23. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii po progresji choroby

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

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [35];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [35] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.6. Koszty leczenia paliatywnego

W analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty opieki paliatywnej. W celu ich kalkulacji skorzystano z założeń opisanych w analizie MAHTA 2018 [19] odnośnie do rodzajów rozliczanych świadczeń, odsetków pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów świadczeń oraz średnich czasów pobytu pod opieką paliatywną. Przyjęto, że opieka paliatywna będzie realizowana w następujących trybach:

- Pobyt w domu pomocy społecznej – zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [38] przyjęto, że koszt dnia pobytu w domu opieki społecznej będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”,
- Pobyt w hospicjum stacjonarnym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [38] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum stacjonarnym będzie równy wycenie produktu „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym”,

- Pobyt na oddziale szpitalnym – założono, że koszt osobodnia pobytu będzie odpowiadał wycenie świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej”, zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [37],
- Opieka w hospicjum domowym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [38] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum domowym będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”

Średnią wartość punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [13]. Dla każdego oddziału wojewódzkiego wybrano losową placówkę realizującą w 2020 roku świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” oraz „osobodzień w hospicjum domowym” i dla każdego z nich wyliczono wartość średnią. W przypadku świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej” przyjęto wycenę na poziomie 1 punkt = 1 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jednostkowych kosztów świadczeń realizowanych w ramach opieki paliatywnej.

Tabela 24. Koszt jednostkowy opieki terminalnej

Rodzaj opieki paliatywnej	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa /wartość punktowa	Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN]	Średni koszt świadczenia za osobodzień [PLN]	Źródła danych
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	55,26	337,09	[13, 38]
Pobyt w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	54,34	54,34	[13, 38]
Pobyt w domu opieki społecznej	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	54,34	54,34	[13, 38]
Pobyt na oddziale szpitalnym	hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	541,00	1,00	541,00	[37]

Średni czas opieki nad chorym wyrażony w dniach oraz odsetki chorych korzystających z poszczególnych trybów opieki przyjęto na podstawie analizy MAHTA 2018 [19]. Oszacowanie finalnego średniego kosztu opieki paliatywnej, przypadającego na pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej

Rodzaj opieki paliatywnej	Koszt za osobodzień	Średni czas opieki nad pacjentem [dni]	Odsetek pacjentów korzystających z danego trybu opieki	Koszt opieki w przeliczeniu na pacjenta
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	337,09	14	18,75%	884,86
Pobyt w hospicjum domowym	54,34	83	30,00%	1 353,07
Pobyt w domu opieki społecznej	54,34	83	12,5%	563,78
Pobyt na oddziale szpitalnym	541,00	14	38,75%	2 934,93
Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta	-	-	-	5 736,63

5.7. Użyteczności

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

W modelu ekonomicznym wykorzystano użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania ATTRACTION-3 [14], które zostały wyznaczone z użyciem polskich wartości EQ-5D [11]. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności posiadają wartości specyficzne dla otrzymywanego przez pacjentów leczenia (tj. odzwierciedlają nie tylko różnice spowodowane przez przebywanie w stanach zdrowotnych, lecz również wynikające z przyjmowania niwolumabu bądź chemioterapii). Z tego powodu w analizie nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (*disutility*), gdyż za różnice pomiędzy rozpatrywanymi opcjami terapeutycznymi odpowiada między innymi wystąpienie takich zdarzeń, które obniżają jakość życia pacjentów.

Użyteczności przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

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

W analizie wrażliwości rozpatrywano następujące scenariusze:

- Brak różnic w użytecznościach w zależności od otrzymywanego leczenia po progresji choroby,
- Brak różnic w użytecznościach w zależności od otrzymywanego leczenia przed i po progresji choroby,
- Minimalne wartości użyteczności wyznaczone przez dolne wartości przedziałów ufności,
- Maksymalne wartości użyteczności wyznaczone przez górne wartości przedziałów ufności,
- Użyteczności zależne od czasu do zgonu, zróżnicowane ze względu na otrzymywaną terapię,
- Użyteczności zależne od czasu do zgonu, bez zróżnicowania ze względu na otrzymywaną terapię.

Użyteczności przyjęte przy założeniu braku różnic w zależności od otrzymywanego leczenia zostały zaprezentowane w kolejnej tabeli.

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

Istnieją publikacje, które wskazują, że użyteczności zależne od czasu do zgonu lepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentów w porównaniu z użytecznościami opartymi na statusie progresji choroby, które mogą nie uwzględniać wszystkich predykcyjnych czynników użyteczności pacjentów, podczas gdy podejście *time-to-death* odzwierciedla spadek jakości życia chorych w miarę zbliżania się do śmierci [12]. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym użyteczność zostaje przypisana zgodnie z czasem do śmierci pacjenta. Wartości wykorzystane w tym scenariuszu również zostały oszacowane w oparciu o wyniki badania ATTRACTION-3 [14] (wyznaczone z użyciem polskich wartości EQ-5D).

Użyteczności zależne od czasu do zgonu przedstawiono w tabeli, w podziale na z i bez różnicowania ze względu na otrzymywaną terapię. Uzyskane wartości wskazują, że pacjenci z kategorii najbardziej oddalonej od śmierci (> 180 dni do śmierci) doświadczają najwyższej użyteczności. Następnie użyteczność spada dla każdej kolejnej kategorii, a najgorsza jakość życia doświadczana jest przez pacjentów z kategorii najbliższej śmierci (<30 dni).

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu [28]. Strategię wyszukiwania, kryteria wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku 11.3.

6. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA ORAZ DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 51 838 PLN [25].

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 51\,838$ PLN, tj. 155 514 PLN/QALY.

7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU

7.1.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

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

Tabela 29. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	20 lat	5 lat 10 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1]
BSA i masa ciała pacjentów	1,6 m ² 55,4 kg	1,8 m ² 75 kg	Ponieważ charakterystyka wyjściowa pacjentów odpowiada populacji włączonej do badania ATTRACTION-3 [11], z przewagą populacji azjatyckiej, testowano alternatywne wartości BSA i masy ciała pacjentów
Użyteczności			
Użyteczności: różnicowanie względem terapii			Testowano brak różnic w użytecznościach (w zależności od otrzymywanego leczenia) po progresji choroby
Użyteczności: wartości minimalne			Testowano brak różnic w użytecznościach (w zależności od otrzymywanego leczenia) przed i po progresji choroby
Użyteczności: wartości maksymalne			Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne			Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności zależne od czasu do zgonu	Zależne od stanów	Tabela 28	Testowano użyteczności zależne od czasu do zgonu, zróżnicowane ze względu na otrzymywaną terapię (w analizie podstawowej użyteczności są zależne od stanów i otrzymywanej terapii)
		Tabela 28	Testowano użyteczności zależne od czasu do zgonu, bez zróżnicowania ze względu na otrzymywaną terapię (w analizie podstawowej użyteczności są zależne od stanów i otrzymywanej terapii)
Dane kliniczne			
Rozkład opisujący OS: niwo-lumb			
Rozkład opisujący OS: chemio-terapia			
Rozkład opisujący PFS: niwo-lumb			
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia			Testowano rozkłady o drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Rozkład opisujący DoT: niwo-lumb			
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia			
Rozkład opisujący OS: niwo-lumb			
Rozkład opisujący OS: chemio-terapia			
Rozkład opisujący PFS: niwo-lumb			Testowano rozkłady o trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia			
Rozkład opisujący DoT: niwo-lumb			

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia			
Koszty i zużycie zasobów			
RDI (względna intensywność dawki)	NIVO: 95,42% Docetaksel: 84,65% Paklitaksel: 77,89%	100%	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 099,94 PLN	1 549,97 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym		4 649,91 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej
			Wariant minimalny, zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 5.5.5
			Wariant minimalny, zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 5.5.5

7.1.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

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

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

Tabela 30. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Wiek początkowy	63,88	0,45	Gamma
Odsetek kobiet	13%	2%	Beta
Masa ciała (kg)	55	0,68	Gamma
Powierzchnia ciała (m ²)	1,60	0,01	Gamma
Dane kliniczne - skuteczność			
Parametry rozkładu OS			
Wartości w PSA wyznaczone na podstawie wartości błędów standardowych oraz dekompozycji (rozkładu) Cholesky'ego (w oparciu o macierz wariancji-kowariancji)			
Parametry rozkładu PFS			
Parametry rozkładu DoT			
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych			
Anemia			
Gorączka neutropeniczna			
Neutropenia			
Zapalenie płuc	Tabela 7	10% wartości średniej	Beta
Trombocytopenia			
Limfopenia			
Nadciśnienie			
Czas trwania terapii po progresji choroby			
Chemioterapia			Gamma
Użyteczności			
Przeżycie bez progresji choroby: niwolumab			
Przeżycie bez progresji choroby: chemioterapia			Beta

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Progresja choroby: niwolumab			
Progresja choroby: chemioterapia			

[Redacted content]

[Redacted content]

8.2. Analiza podstawowa

Tabela 34 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs chemioterapia, w wariacie z instrumentem dzielenia ryzyka.

The table content is completely redacted with black bars.

Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią taksanem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

Tabela 35 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs chemioterapia, w wariacie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

The table content is completely redacted with black bars.

Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią taksanem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

8.2.1. Porównanie niwolumab vs paklitaksel


W bieżącym podrozdziale zaprezentowano wyniki analizy dodatkowej, w której przy niezmiennych danych o skuteczności komparatora, przyjęto koszty chemioterapii zakładając, że stosowany jest wyłącznie paklitaksel.

Tabela 34 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs paklitaksel, w wariacie z instrumentem dzielenia ryzyka.



Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią paklitakselem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

Tabela 35 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs paklitaksel, w wariacie bez instrumentu dzielenia ryzyka.



Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią paklitakselem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

8.2.2. Porównanie niwolumab vs docetaksel

W bieżącym podrozdziale zaprezentowano wyniki analizy dodatkowej, w której przy niezmiennych danych o skuteczności komparatora, przyjęto koszty chemioterapii zakładając, że stosowany jest wyłącznie docetaksel.

Tabela 34 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs docetaksel, w wariacie z instrumentem dzielenia ryzyka.

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

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

Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią docetakselem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

Tabela 35 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab vs docetaksel, w wariantcie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

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

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

Terpia niwolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią docetakselem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC.

8.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

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

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

Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSA i masa ciała: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: brak różnicowania względem terapii po progresji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: brak różnicowania względem terapii ogółem	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od czasu do zgonu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od czasu do zgonu, brak różnicowania względem terapii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: niwo-lumb, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: chemioterapia, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: niwo-lumb, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Niwolumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: chemioterapia, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia, 3. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI = 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie w programie lekowym: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie w programie lekowym: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto: krótki horyzont czasowy (5 lat), brak różnicowania użyteczności ze względu na otrzymywaną terapię oraz alternatywny rozkład dla przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji (trzecie najlepsze dopasowanie). Brak dyskontowania, a także przyjęcie alternatywnego podejścia do wyznaczenia użyteczności (w oparciu o czas do zgonu) powodują największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej.

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

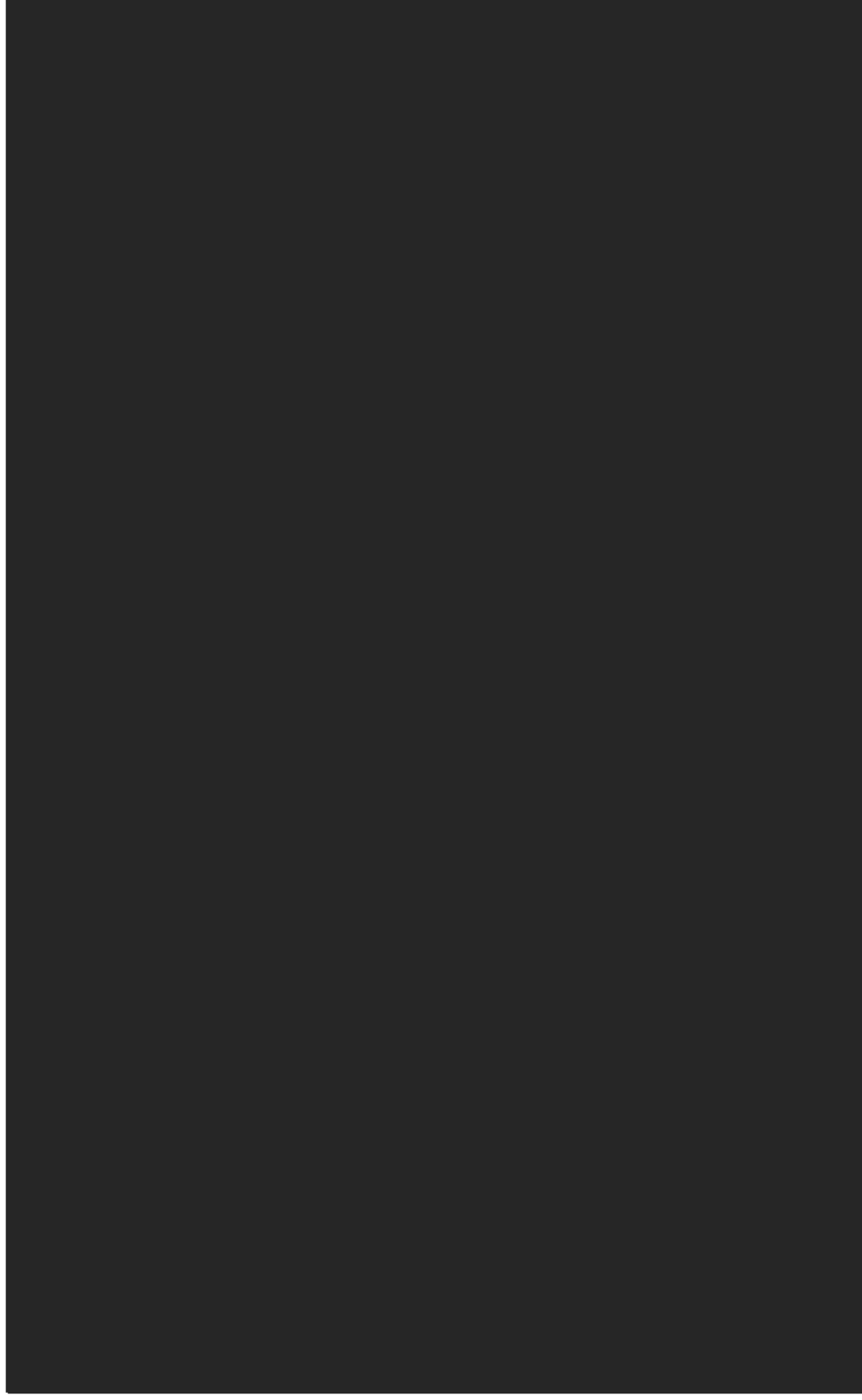
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progrowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 1.0 ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSA i masa ciała: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: brak różnicowania względem terapii o progresji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: brak różnicowania względem terapii ogólnym	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od czasu do zgonu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od czasu do zgonu, brak różnicowania względem terapii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący OS: chemioterapia, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia, 2. dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

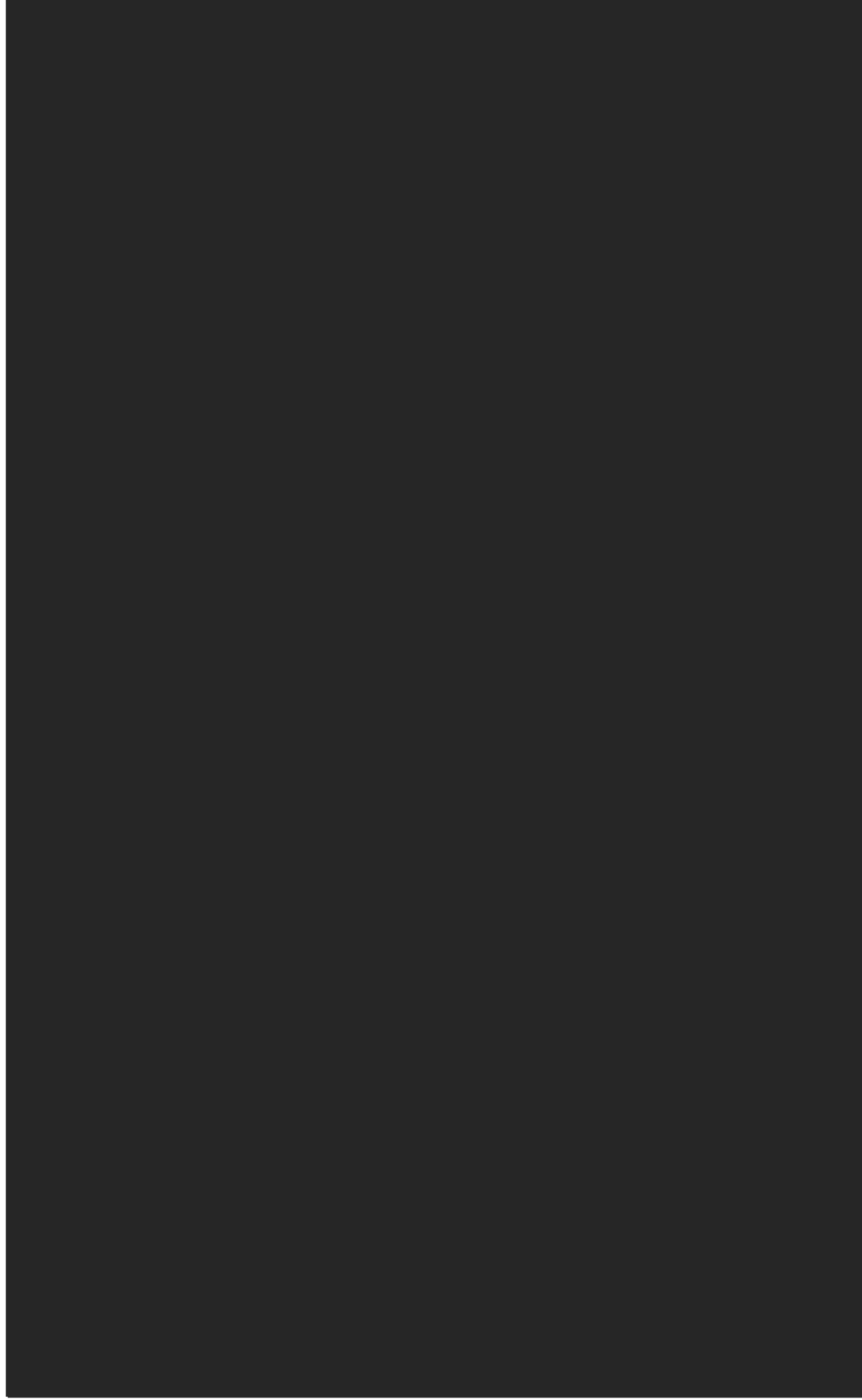
Wariant analizy	Niwolumab		Chemioterapia		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 2. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia, 2. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący OS: chemioterapia, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład opisujący DoT: chemioterapia, 3. dopasowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RDI = 100%	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Monitorowanie w programie lekowym: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Monitorowanie w programie lekowym: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w otrzymanym scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Wykres 2.2. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant z RSS



Wykres 23. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS



8.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 5 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie tabelarycznej oraz w postaci:

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

Tabela 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		Efekt [LY]	
	niwolumab	chemioterapia	niwolumab	chemioterapia	niwolumab	chemioterapia
Wariant z RSS						
Średnia	■	■	■	■	■	■
Mediana	■	■	■	■	■	■
Minimum	■	■	■	■	■	■
Maksimum	■	■	■	■	■	■
Odchylenie standardowe	■	■	■	■	■	■
Wariant bez RSS						
Średnia	■	■	■	■	■	■
Mediana	■	■	■	■	■	■
Minimum	■	■	■	■	■	■
Maksimum	■	■	■	■	■	■
Odchylenie standardowe	■	■	■	■	■	■

Tabela 43. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: średnie wartości inkrementalne

Parametr	Wartość średnia	
	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Różnica kosztów	■	■
Różnica efektów [QALY]	■	■
Różnica efektów [LY]	■	■
ICUR [PLN/QALY]	■	■
ICER [PLN/LY]	■	■

Parametr	Wartość średnia	
	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Prawdopodobieństwo, że interwencja jest kosztowo-efektywna dla progu opłacalności = 155 514 PLN/QALY	■	■

■

■

■

■

■

■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. OGRANICZENIA ANALIZY

Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania ATTRACTION-3 [14] 96% osób należało do rasy azjatyckiej. W związku z powyższym może istnieć niepewność co do przełożenia pozytywnych efektów klinicznych związanych ze stosowaniem niwolumabu w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku z populacji azjatyckiej na europejską. Jednak zgodnie z opinią Europejskiej Agencji Leków na podstawie analizy szerszych danych, tj. obejmujących również inne rozpoznania ICD-10 dla nowotworów układu pokarmowego (w tym wyników badania oceniającego stosowanie niwolumabu w leczeniu adjuwantowym ESCC) można oczekiwać, że grupa pacjentów europejskich również odnosi korzyści ze stosowania niwolumabu, chociaż ich wielkość nie została w pełni ustalona [8].

Wpływ przyjęcia parametrów odpowiadających populacji azjatyckiej na wyniki modelu ekonomicznego pozostaje niewielki. Ponieważ BSA oraz waga chorych w analizie podstawowej zostały zaczerpnięte z badania ATTRACTION-3 [14] i mają wartości niższe, niż zazwyczaj przyjmowane za średnie dla populacji polskiej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto alternatywne wielkości powierzchni oraz masy ciała pacjentów. Zmianie uległy wyłącznie koszty leczenia po progresji choroby, w związku z wyższymi dawkami chemioterapii. Jednocześnie koszty stosowania niwolumabu (stała wielkość dawki jednostkowej leku, 240 mg) oraz komparatora (brak finansowania kosztu substancji czynnych we wnioskowanym wskazaniu) pozostały bez zmian. [REDACTED]

Największa niepewność odnosząca się do danych wejściowych do modelu jest związana w parametrami wykorzystanymi do oszacowania kosztów leczenia po progresji choroby. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych u większości chorych z uwagi na stan ogólny nie udaje się zastosować trzeciej linii leczenia [16]. Mając na uwadze powyższe uwarunkowania, a także brak standardu terapeutycznego dla trzeciej i kolejnych linii leczenia zaawansowanego ESCC, w analizie ekonomicznej udziały terapii stosowanych po progresji przyjęto na podstawie wyników badania ATTRACTION-3 [14]. [REDACTED]

Z kolei czas trwania terapii oszacowano wychodząc od czasu leczenia chemioterapią taksanem w linii drugiej, następnie korygując go współczynnikiem uzyskanym przy porównaniu relacji pomiędzy długością leczenia pembrolizumabem stosowanym w drugiej linii oraz w linii trzeciej i kolejnych. Jednakże przedstawione powyżej parametry mają niewielki wpływ na wyniki analizy, biorąc pod uwagę koszty całkowite leczenia po progresji.

Walidacja wyników modelu z rezultatami długookresowych badań klinicznych, innymi niż próba kliniczna ATTRACTION-3 [14] nie jest możliwa. Jednak okres obserwacji wynoszący minimum 36,04 miesięcy, biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń i odsetek pacjentów z przeżyciem, jest wystarczająco długi, aby dane źródłowe o całkowitym przeżyciu oraz o przeżyciu wolnym od progresji choroby można było uznać za dojrzałe.

10. DYSKUSJA I WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania nivolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *(o)esophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).

Jako technologię opcjonalną dla nivolumabu przyjęto monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel). W randomizowanym badaniu klinicznym ATTRACTION-3 [14], które jest głównym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie nivolumabu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, w ramieniu kontrolnym pacjenci byli leczeni monoterapią taksanami (paklitaksel lub docetaksel). Zarówno polskie jak i międzynarodowe wytyczne kliniczne wskazują monoterapię taksanami jako preferowaną opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia pacjentów z ESCC [6]. Również zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych [16] taksany stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla nivolumabu spośród opcji terapeutycznych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyników dla porównania nivolumab vs irynotekan, co pozostaje zgodne z wynikami Analizy klinicznej [4], w której nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (wysoka heterogeniczność badań w zakresie populacji, sposobu przedstawienia danych dla ocenianych interwencji, rozbieżności w długości okresów obserwacji oraz metodologii badań). Zidentyfikowane dowody naukowe nie pozwalają również na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania.

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-Effectiveness Model for Opdivo (nivolumab) in the treatment of Advanced Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer* [3], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Analizę wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym. W związku z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, leczonych w drugiej linii terapii jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

[Redacted text block]

Terapia nivolumabem jest leczeniem bardziej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią taksanem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC. [Redacted text block]

W przeprowadzonej deterministycznej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto: krótki horyzont czasowy (5 lat), brak różnicowania użyteczności ze względu na otrzymywaną terapię oraz alternatywny rozkład dla przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji (trzecie najlepsze dopasowanie). Brak dyskontowania, a także przyjęcie alternatywnego podejścia do wyznaczenia użyteczności (w oparciu o czas do zgonu) powodują największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej. Wyniki deterministycznej analizie wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w otrzymanym scenariuszu zakładającym

przyjęcie wnioskowanego instrumentu. Podsumowując, deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników uzyskanych w oparciu o wykorzystany model ekonomiczny.

Wyniki analizy probabilistycznej pozostają spójne z rezultatami analizy podstawowej. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność oszacowanego w oparciu o wyniki PSA jest bardzo zbliżona do wartości współczynnika deterministycznego. Analiza rozrzutu wyników wykluczyła obecność „odstających” iteracji. [REDACTED]

W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej odnaleziono jedno opracowanie publikację Zhang 2020 [39], w której uzyskano następujące wyniki dla porównania niwolumab vs chemioterapia w horyzoncie 10 lat: całkowite QALY niwolumab 0,624, całkowite QALY chemioterapia 0,517, różnica QALY 0,107, wartość współczynnika ICER 136 709 USD/QALY (powyżej progu opłacalności w Chinach). Pomimo, że autorzy analizy Zhang 2020 [39] również opierali się na wynikach badania ATTRACTION-3 [14], a więc podstawowego źródła danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w bieżącej analizie, jednak występują istotne różnice pomiędzy obiema analizami. W publikacji Zhang 2020 [39] wykorzystano dane opublikowane, a więc obejmujące krótszy okres obserwacji niż 36 miesięcy (rozpatrywany w bieżącej analizie), nie uwzględniono krzywej czasu leczenia (DoT), przyjęto medianę RDI zamiast wartości średniej, a użyteczności zaczerpnięto z literatury. Dodatkowo, pomimo estymacji parametrycznej krzywej przeżycia, do modelu wprowadzono stałe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (model Markowa). W związku z powyższym wiarygodne porównanie wyników obecnej analizy z rezultatami publikacji Zhang 2020 [39] nie jest możliwe.

Wniosek końcowy:

Płaskonabłonkowy rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów. Pacjenci z zaawansowaną nieoperacyjną, nawracającą lub przerzutową chorobą nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Schematy chemioterapii stosowane w obecnej praktyce klinicznej w drugiej linii leczenia nie wykazują wyraźnych korzyści w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym, u chorych szybko dochodzi do progresji choroby lub leczenie zostaje przerwane z powodu działań niepożądanych chemioterapii. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około sześciu miesięcy.

Leczenie niwolumabem zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (monoterapii taksanem). Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej średnie przeżycie całkowite pacjentów wzrasta w porównaniu do chemioterapii o [REDACTED], a średnie przeżycie wolne od progresji choroby o [REDACTED]. Jednocześnie niwolumab jest opcją terapeutyczną kosztowo efektywną. [REDACTED]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Konsultacje z ekspertami klinicznymi

W styczniu 2021 przeprowadzono badanie ankietowe „Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii płaskonabłonkowego raka przełyku”, w którym udział wzięło siedmiu ekspertów klinicznych [16]. Eksperti wskazali adekwatne alternatywne technologie medyczne dla produktu leczniczego Opdivo®, zidentyfikowali grupę chorych, która w największym stopniu mogłaby skorzystać z leczenia niwolumabem, określili wielkość udziałów w rynku, zgodnie z obecną praktyką kliniczną oraz wielkość przejęcia rynku przez niwolumab po uzyskaniu refundacji.

W marcu 2021 miało miejsce spotkanie Advisory Board [23], w trakcie którego eksperci kliniczni m.in. dokonali walidacji wyników badania ankietowego w zakresie wielkości udziałów w rynku oraz wielkości przejęcia rynku przez niwolumab.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w związku z pracami nad raportem HTA oraz jego walidacją, a także dane osobowe ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniu Advisory Board zostały zaprezentowane w osobnym dokumencie.

11.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku

11.2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania niwolumabu w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC). Wyszukiwanie przeprowadzono 15.02.2021 r.

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia niwolumabem u chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC). Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej populacji i interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Diagram 1 (str. 79) przedstawia zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych (15.02.2021 r.). Ostatecznie odnaleziono 1 analizę oceniającą opłacalność stosowania niwolumabu w przedmiotowej populacji.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	750
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	3,622
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	750
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	9,711
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	9,711
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	549
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	51
8.	"ESCC"	6,528
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10 952
10.	"Esophageal Squamous Cell"	10,424
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	844
12.	esophageal cancer"	21,285
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	51,641
14.	"esophageal"	146,548
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	146,713
16.	(carcinomas) OR (carcinomas)	1,023,184
17.	(cancer) OR (cancers)	4,284,275

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	(tumor) OR (tumors)	4,194,815
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,492,808
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4,861,181
21.	#15 AND #20	73,314
22.	#9 OR #21	73,464
23.	nivolumab	6 082
24.	"Nivolumab"[Mesh]	2913
25.	Opdivo	6 088
26.	"ONO-4538"	17
27.	"ONO 4538"	17
28.	"ONO4538"	4
29.	"MDX-1106"	5
30.	"MDX 1106"	5
31.	"MDX1106"	5
32.	"BMS-936558"	24
33.	"BMS 936558"	24
34.	"BMS936558"	19
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6095
36.	#22 AND #35	70

Data wyszukiwania 15.02.2021 r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'oesophageal squamous cell carcinoma'	903
2.	'esophageal squamous cell carcinoma'/exp	14 713
3.	'oesophageal squamous cell-carcinoma'	903
4.	'esophageal squamous cell carcinoma'	17 606
5.	'esophageal squamous-cell carcinoma'	17 606
6.	'esophageal squamous cell cancer'	839
7.	'oesophageal squamous cell cancer'	63
8.	'escc'	8 803
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	18 578
10.	'esophageal squamous cell'	18 291

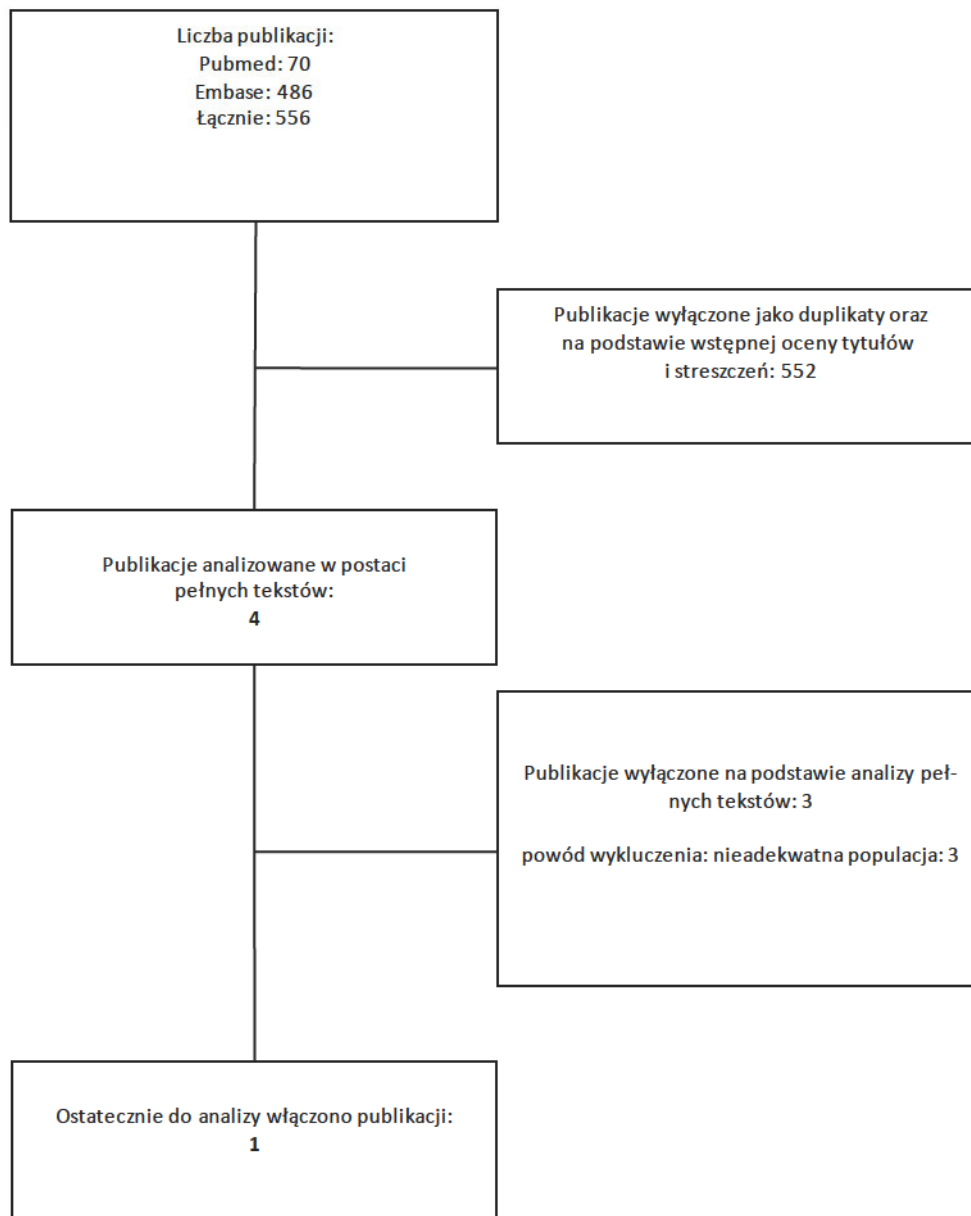
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	'oesophageal squamous cell'	1019
12.	'esophageal cancer'	32 417
13.	'esophageal neoplasms'/exp	92 095
14.	'esophageal'	159 160
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	189 276
16.	carcinoma OR carcinomas	1 269 299
17.	cancer OR cancers	4 469 723
18.	tumor OR tumors	3 336 744
19.	neoplasm OR neoplasms	1 087 665
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	6 123 416
21.	#15 AND #20	109 281
22.	#9 OR #21	109 469
23.	nivolumab	21 699
24.	'nivolumab'/exp	20 788
25.	Opdivo	745
26.	'ono-4538'	232
27.	'ono 4538'	232
28.	'ono-4538'	2
29.	'mdx-1106'	326
30.	'mdx 1106'	326
31.	'mdx1106'	5
32.	'bms-936558'	504
33.	'bms 936558'	504
34.	'bms936558'	1
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	21 730
36.	#22 AND #35	486

Data wyszukiwania 15.02.2021 r.

11.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



11.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących analiz ekonomicznych

Tabela 46. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: nivolumab w leczeniu chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki
Zhang 2020 [39]	Celem analizy było porównanie opłacalności ekonomicznej nivolumabu i chemioterapii w 2. linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku.	W analizie zastosowano model Markova uwzględniający 3 stany zdrowotne: brak progresji, progresję i zgon. Na wejściu wszyscy pacjenci znajdują się w stanie bez progresji. Długość cyklu modelu wynosi 1. miesiąc, zaś horyzont czasowy obejmuje okres 10 lat. Koszty zostały wyrażone w USD (wg kursu z 2018 roku). Zarówno dla kosztów, jak i efektów zastosowano roczną stopę dyskontową na poziomie 3%. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej (Chiny).	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania ATTRACTION-3	<p><u>Nivolumab:</u> Efekty: 0,624 QALY Koszty: 21 605,53 USD</p> <p><u>Chemioterapia:</u> Efekty: 0,517 QALY Koszty: 6 977,63 USD</p> <p>Efekty inkrementalne: 0,107 QALY Koszty inkrementalne: 14 627,63 USD ICER: 136 709,35 USD/QALY (próg WTP: 29 306,43 USD/QALY)</p>

11.3. Wyszukiwanie użyteczności

11.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

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

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

Diagram 2 (str. 83) przedstawia zapis wyników wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie odnaleziono 5 publikacji których opis przedstawia Tabela 49 (str. 84).

Tabela 47. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	757
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	3 735
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	757
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	9 848
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	9,848
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	558
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	51
8.	"ESCC"	6 625
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 094
10.	"Esophageal Squamous Cell"	10 565
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	851
12.	"esophageal cancer"	21,450
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	51,929
14.	"esophageal"	14 205
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	147 369
16.	(carcinomas) OR (carcinomas)	1 027 931
17.	(cancer) OR (cancers)	4 306 613
18.	(tumor) OR (tumors)	4 214 358
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3 507 840
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4 886 834
21.	#15 AND #20	73 736

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#9 OR #21	73 885
23.	(utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	55 162
24.	#22 AND #23	321

Wyszukiwanie przeprowadzono 19.03.2021 r.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

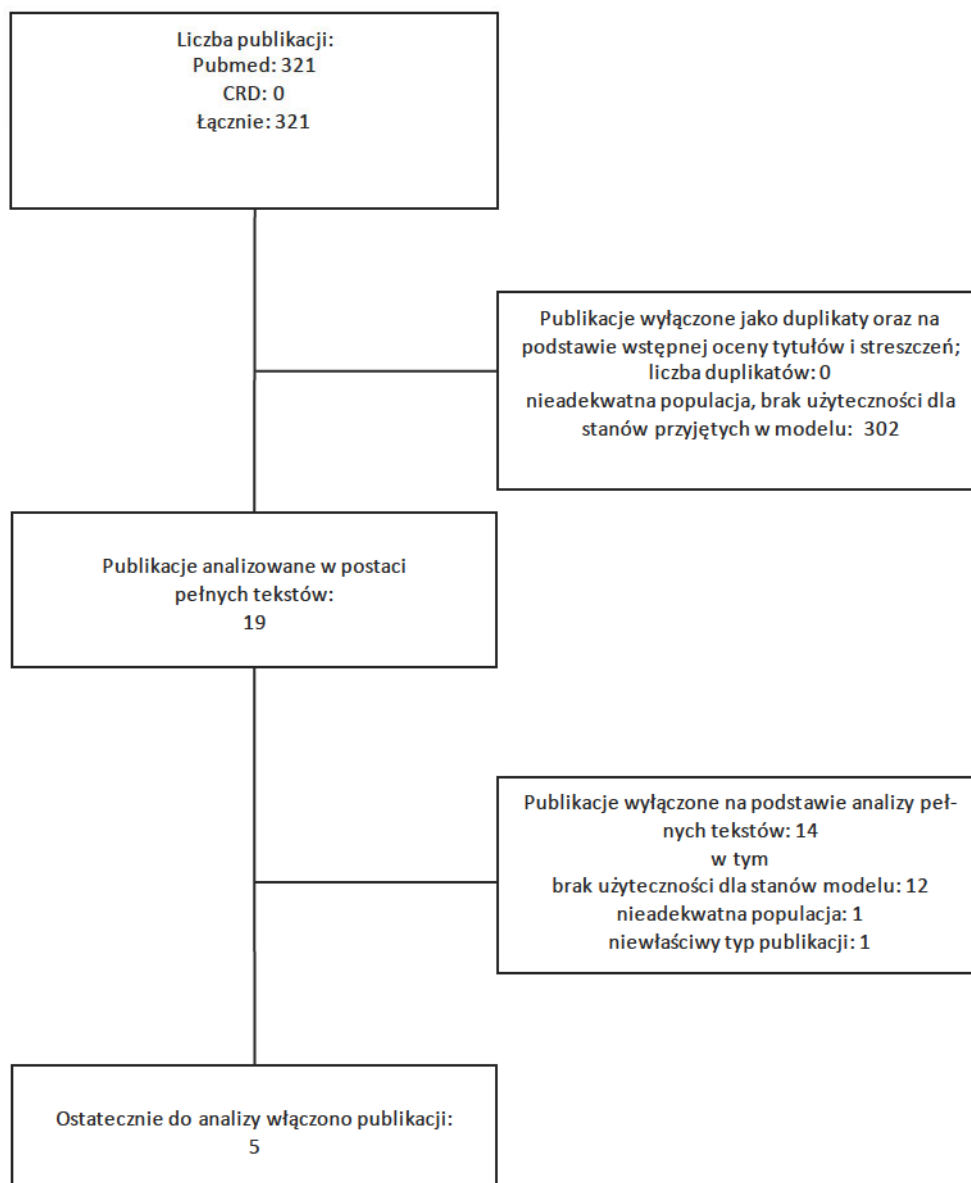
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR Esophageal Squamous Cell Carcinoma EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	0
2	(Esophageal Squamous Cell Carcinoma) IN DARE NHSEED HTA	16
3	(ESCC) IN DARE NHSEED HTA	1
4	#1 OR #2 OR #3	16
5	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL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

Wyszukiwanie przeprowadzono 19.03.2021 r.

11.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



11.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 49. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądusystematycznego

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Doherty_2018 [7]	Ocena użyteczności stanów zdrowia w grupie pacjentów z rakiem przełyku leczonych w trybie ambulatoryjnym i porównanie ich z wynikami dla różnych stadiów choroby i różnych trybów leczenia	Podczas pierwszej i kolejnych wizyt pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie następujących kwestionariuszy: EuroQol EQ-5D-3L, FACT-E, pojedyncze pytanie oceniające czynnościowe następstwa dysfagii oraz skali oceny sprawności opartej na skali ECOG.	199 pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem przełyku lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (Siewert I/II) w dowolnym stopniu zaawansowania. Kryterium włączenia był wiek powyżej 18 r. z Płaskonabłonkowy rak przełyku: 29% Kraj przeprowadzenia badania: Kanada	Średnie (SD) użyteczności EQ-5D: Wszystkie stopnie zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> Przed leczeniem: 0,78 (0,15) Podczas chemio-radioterapii: 0,78 (0,14) Po leczeniu: 0,75 (0,16) Obserwacja: 0,80 (0,21) Progresa: 0,78 (0,20) Chemioterapia paliatywna: 0,74 (0,19) I stopień zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> Przed leczeniem: 0,71 Podczas chemio-radioterapii: 0,71 Po leczeniu: 0,94 (0,10) Obserwacja: 0,87 (0,15) II/III stopień zaawansowania <ul style="list-style-type: none"> Przed leczeniem: 0,82 (0,13) Podczas chemio-radioterapii: 0,78 (0,14) Po leczeniu: 0,73 (0,13) Obserwacja: 0,81 (0,17) IV stopień lub nawrotowy rak przełyku: <ul style="list-style-type: none"> Przed leczeniem: 0,72 (0,18) Chemioterapia paliatywna: 0,74 (0,19)
Liiv_2018 [18]	Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oraz użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów po leczeniu raka przełyku w różnych stopniach zaawansowania.	Badanie obejmowało pacjentów leczonych w trybie szpitalnym z powodu raka przełyku lub ciężkiej dysplazji przełyku, wypisanych co najmniej rok przed rozpoczęciem badania oraz grupę kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem została przeprowadzona za pomocą chińskiej wersji kwestionariusza EQ-5D-3L.	1456 pacjentów z rakiem przełyku (w tym 257 z ciężką dysplazją) leczonych w trybie szpitalnym i wypisanych co najmniej rok przed rozpoczęciem badania oraz 2179 osób w grupie kontrolnej. Kraj przeprowadzenia badania: Chiny	Średnie użyteczności (SD): <ul style="list-style-type: none"> Rak przełyku: 0,81 (0,24) Ciężka dysplazja przełyku: 0,90 (0,16) Rak przełyku w I stopniu zaawansowania: 0,82 (0,23) Rak przełyku w II stopniu zaawansowania: 0,81 (0,21) Rak przełyku w III stopniu zaawansowania: 0,80 (0,24) Rak przełyku w IV stopniu zaawansowania: 0,66 (0,34) Grupa kontrolna: 0,96 (0,09)
McNamee_2004 [20]	Ocena wykonalności zastosowania metod <i>chained time trade-off</i> oraz	Przeprowadzono wywiady z pacjentami zidentyfikowanymi w bazie danych, którzy spełniali na-	56 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie z intensją wyleczenia.	TTO średnia (SD) SG średnia (SD) Stan zdrowia 1 0,66 (0,50, 0,81) 0,78 (0,66, 0,89)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)																								
	Standard Gamble do pomiaru użyteczności związanych ze zdrowiem i leczeniem raka przełyku oraz porównanie wyników uzyskanych za pomocą obu metod	stopujące kryteria włączenia: wcześniejsze leczenie z powodu histologicznie potwierdzonego gruczolaka lub płaskonabłonkowego raka przełyku, dysfagia, operacja z intencją wyleczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, brak objawów wznowy. Na podstawie danych z wywiadów oraz doświadczeń klinicystów opracowano 5 stanów zdrowia odzwierciedlających 5 stopni nieoperacyjnego raka przełyku od łagodnego (stopień 1) do ciężkiego (stopień 5).	Kraj przeprowadzenia badania: Wielka Brytania	<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td>0.45 (0.31, 0.60)</td> <td>0.49 (0.35, 0.63)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.35 (0.21, 0.50)</td> <td>0.27 (0.15, 0.40)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.25 (0.13, 0.38)</td> <td>0.20 (0.08, 0.31)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0.08 (0.00, 0.17)</td> <td>0.08 (0.00, 0.17)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Leczenie</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0.64 (0.50, 0.78)</td> <td>0.60 (0.47, 0.74)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.54 (0.40, 0.69)</td> <td>0.61 (0.48, 0.74)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.62 (0.50, 0.76)</td> <td>0.59 (0.45, 0.74)</td> </tr> </table>	2	0.45 (0.31, 0.60)	0.49 (0.35, 0.63)	3	0.35 (0.21, 0.50)	0.27 (0.15, 0.40)	4	0.25 (0.13, 0.38)	0.20 (0.08, 0.31)	5	0.08 (0.00, 0.17)	0.08 (0.00, 0.17)	Leczenie			1	0.64 (0.50, 0.78)	0.60 (0.47, 0.74)	2	0.54 (0.40, 0.69)	0.61 (0.48, 0.74)	3	0.62 (0.50, 0.76)	0.59 (0.45, 0.74)
2	0.45 (0.31, 0.60)	0.49 (0.35, 0.63)																										
3	0.35 (0.21, 0.50)	0.27 (0.15, 0.40)																										
4	0.25 (0.13, 0.38)	0.20 (0.08, 0.31)																										
5	0.08 (0.00, 0.17)	0.08 (0.00, 0.17)																										
Leczenie																												
1	0.64 (0.50, 0.78)	0.60 (0.47, 0.74)																										
2	0.54 (0.40, 0.69)	0.61 (0.48, 0.74)																										
3	0.62 (0.50, 0.76)	0.59 (0.45, 0.74)																										
Wang_2020 [32]	Pozyskanie zestawu użyteczności związanych ze stanami zdrowia u pacjentów z rakiem przełyku oraz zmianami przedrakowymi w Chinach oraz zbadanie czynników wpływających na jakość życia związaną ze zdrowiem.	Przeprowadzono wielośrodkowe badanie przekrojowe. Jakość życia oceniono z wykorzystaniem narzędzia EQ-5D-3L. Do badania włączono pacjentów w wieku 40-69 lat w momencie powstania pierwszej diagnozy raka przełyku lub zmian przedrakowych	2090 pacjentów z rakiem przełyku. 156 pacjentów ze zmianami przedrakowymi. Płaskonabłonkowy rak przełyku: 1417 pacjentów. Kraj przeprowadzenia badania: Chiny	<p>Sredni wynik EQ-5D dla pacjentów z rakiem przełyku (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Płaskonabłonkowy rak przełyku: 0,737 (0,72-0,75) • Leczenie chirurgiczne: 0,661 (0,64-0,68) • Leczenie objawowe: 0,734 (0,70-0,77) • Radioterapia: 0,791 (0,77-0,81) • Chemioterapia: 0,821 (0,80-0,84) • Leczenie chirurgiczne oraz późniejsza chemioterapia: 0,746 (0,71-0,78) • Chemioterapia neoadjuwantowa i późniejszy zabieg chirurgiczny: 0,792 (0,74-0,84) • Jednoczesna chemio-radioterapia: 0,798 (0,77-0,83) • Inne rodzaje leczenia: 0,804 (0,73-0,88) • Przed leczeniem: 0,813 (0,79-0,84) • W trakcie leczenia: 0,738 (0,73-0,75) • Po leczeniu: 0,736 (0,71-0,76) • Follow-up: 0,720 (0,67-0,77) 																								
Wildi_2004 [33]	Określenie indywidualnych preferencji dotyczących leczenia paliatywnego dysfagii związanej ze złośliwymi nowotworami przełyku przy pomocy użyteczności stanów zdrowia.	Użyteczności zostały oszacowane z wykorzystaniem metod <i>time-trade-off</i> , wizualnej skali analogowej (VAS) oraz EQ-5D. Do badania włączono pacjentów powyżej 18 r. ż. Z histologicznie potwierdzonym, noworozpoznanym gruczolakorakiem lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Pacjenci leczeni wcześniej chirurgicznie lub chemioterapią byli włączani w przypadku wznowy guza lub braku leczenia z intencją wyleczenia.	50 pacjentów z rakiem przełyku. Kraj przeprowadzenia badania: USA	<p>Srednie użyteczności (SD, 95% CI)</p> <table border="1"> <tr> <td>Stopień SEER</td> <td>VAS</td> <td>TTO</td> <td>EQ5D</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0.83 (0.18, 0.37-1.30)</td> <td>0.99 (0)</td> <td>0.93 (0.12, 0.65-1.20)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0.56 (0.14, 0.47-0.65)</td> <td>0.8 (0.3, 0.59-0.99)</td> <td>0.6 (0.29, 0.41-0.80)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.57 (0.19, 0.49-0.66)</td> <td>0.54 (0.39, 0.37-0.70)</td> <td>0.71 (0.21, 0.62-0.80)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.58 (0.21, 0.44-0.72)</td> <td>0.52 (0.31, 0.32-0.71)</td> <td>0.69 (0.35, 0.47-0.91)</td> </tr> </table>	Stopień SEER	VAS	TTO	EQ5D	0	0.83 (0.18, 0.37-1.30)	0.99 (0)	0.93 (0.12, 0.65-1.20)	1	0.56 (0.14, 0.47-0.65)	0.8 (0.3, 0.59-0.99)	0.6 (0.29, 0.41-0.80)	2	0.57 (0.19, 0.49-0.66)	0.54 (0.39, 0.37-0.70)	0.71 (0.21, 0.62-0.80)	3	0.58 (0.21, 0.44-0.72)	0.52 (0.31, 0.32-0.71)	0.69 (0.35, 0.47-0.91)				
Stopień SEER	VAS	TTO	EQ5D																									
0	0.83 (0.18, 0.37-1.30)	0.99 (0)	0.93 (0.12, 0.65-1.20)																									
1	0.56 (0.14, 0.47-0.65)	0.8 (0.3, 0.59-0.99)	0.6 (0.29, 0.41-0.80)																									
2	0.57 (0.19, 0.49-0.66)	0.54 (0.39, 0.37-0.70)	0.71 (0.21, 0.62-0.80)																									
3	0.58 (0.21, 0.44-0.72)	0.52 (0.31, 0.32-0.71)	0.69 (0.35, 0.47-0.91)																									

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)			
				Stopień dysfagii	VAS	TTO	EQ5D
				0	0,65 (0,19)	0,86 (0,23)	0,82 (0,17)
				1	0,59 (0,18)	0,62 (0,36)	0,67 (0,3)
				2	0,48 (0,27)	0,29 (0,25)	0,8 (0,19)
				3	0,56 (0,18)	0,51 (0,37)	0,6 (0,22)
				4	0,55 (0,12)	0,25 (0,17)	0,39 (0,27)

11.4. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego)

Tabela 50. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

kobiety				mężczyźni			
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
1	0,00366	51	0,00241	1	0,00391	51	0,00639
2	0,00021	52	0,00264	2	0,00027	52	0,00701
3	0,00014	53	0,00288	3	0,00018	53	0,00768
4	0,00010	54	0,00317	4	0,00012	54	0,00840
5	0,00008	55	0,00350	5	0,00010	55	0,00921
6	0,00008	56	0,00389	6	0,00009	56	0,01013
7	0,00008	57	0,00434	7	0,00009	57	0,01117
8	0,00009	58	0,00485	8	0,00009	58	0,01231
9	0,00009	59	0,00543	9	0,00009	59	0,01353
10	0,00009	60	0,00606	10	0,00009	60	0,01480
11	0,00009	61	0,00672	11	0,00009	61	0,01613
12	0,00009	62	0,00739	12	0,00010	62	0,01754
13	0,00009	63	0,00808	13	0,00011	63	0,01907
14	0,00011	64	0,00880	14	0,00013	64	0,02075
15	0,00013	65	0,00958	15	0,00018	65	0,02255
16	0,00015	66	0,01044	16	0,00025	66	0,02441
17	0,00018	67	0,01137	17	0,00035	67	0,02625
18	0,00021	68	0,01239	18	0,00047	68	0,02804
19	0,00023	69	0,01349	19	0,00060	69	0,02978
20	0,00024	70	0,01469	20	0,00070	70	0,03155
21	0,00023	71	0,01603	21	0,00077	71	0,03342
22	0,00023	72	0,01752	22	0,00082	72	0,03548
23	0,00023	73	0,01921	23	0,00086	73	0,03778
24	0,00023	74	0,02105	24	0,00090	74	0,04029
25	0,00024	75	0,02312	25	0,00095	75	0,04313
26	0,00025	76	0,02537	26	0,00100	76	0,04629
27	0,00025	77	0,02776	27	0,00104	77	0,04980
28	0,00026	78	0,03037	28	0,00109	78	0,05371
29	0,00028	79	0,03338	29	0,00115	79	0,05813
30	0,00030	80	0,03710	30	0,00123	80	0,06331
31	0,00032	81	0,04186	31	0,00132	81	0,06946
32	0,00035	82	0,04794	32	0,00142	82	0,07674
33	0,00038	83	0,05564	33	0,00152	83	0,08541
34	0,00041	84	0,06463	34	0,00161	84	0,09506
35	0,00045	85	0,07441	35	0,00170	85	0,10515
36	0,00050	86	0,08453	36	0,00179	86	0,11528
37	0,00055	87	0,09471	37	0,00189	87	0,12517

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
38	0,00060	88	0,10497	38	0,00201	88	0,13501
39	0,00066	89	0,11563	39	0,00214	89	0,14521
40	0,00073	90	0,12711	40	0,00229	90	0,15624
41	0,00080	91	0,13962	41	0,00247	91	0,16838
42	0,00089	92	0,15386	42	0,00268	92	0,18217
43	0,00100	93	0,16907	43	0,00293	93	0,19681
44	0,00113	94	0,18528	44	0,00321	94	0,21230
45	0,00127	95	0,20247	45	0,00353	95	0,22864
46	0,00144	96	0,22065	46	0,00389	96	0,24582
47	0,00161	97	0,23979	47	0,00430	97	0,26384
48	0,00180	98	0,25988	48	0,00475	98	0,28267
49	0,00200	99	0,28088	49	0,00526	99	0,30229
50	0,00220	100	0,30276	50	0,00581	100	0,32267

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [10].

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	13
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu.....	20
Tabela 3. Parametryczne krzywe przeżycia – analiza podstawowa	21
Tabela 4. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: statystyczne kryteria dopasowania	24
Tabela 5. Parametryczne krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby: statystyczne kryteria dopasowania	28
Tabela 6. Parametryczne krzywe czasu trwania leczenia: statystyczne kryteria dopasowania.....	34
Tabela 7. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	35
Tabela 8. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab	37
Tabela 9. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS.....	37
Tabela 10. Dawkowanie niwolumabu.....	37
Tabela 11. Dawkowanie chemioterapii.....	38
Tabela 12. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym	38
Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii.....	39
Tabela 14. Badania wykonywane w ramach programu lekowego dla niwolumabu.....	40
Tabela 15. Koszt porad ambulatoryjnych w ramach których wykonywane są badania w ramach programu lekowego	41
Tabela 16. Koszt badania tomografii komputerowej	41
Tabela 17. Kalkulacja wielkości ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	42
Tabela 18. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych	43
Tabela 19. Leczenie po progresji choroby – badanie ATTRACTION-3 [14].....	44
Tabela 20. Udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby	44
Tabela 21. Koszty jednostkowe (1 mg) fluoropirydiminy oraz cisplatyny	45
Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii po progresji choroby	46
Tabela 23. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii po progresji choroby	46
Tabela 24. Koszt jednostkowy opieki terminalnej	47
Tabela 25. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej	47
Tabela 26. Użyteczności – analiza podstawowa	48
Tabela 27. Użyteczności – analiza wrażliwości: brak różnic w użytecznościach w zależności od otrzymywanego leczenia.....	48
Tabela 28. Użyteczności – analiza wrażliwości: czas do zgonu	49
Tabela 29. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	51
Tabela 30. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	54
Tabela 31. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	56
Tabela 32. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia	56
Tabela 33. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	57
Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS, analiza podstawowa.....	59
Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa	59
Tabela 36. Wyniki analizy dodatkowej; wariant z RSS, porównanie niwolumab vs paklitaksel	60
Tabela 37. Wyniki analizy dodatkowej; wariant bez RSS, porównanie niwolumab vs paklitaksel.....	60

Tabela 38. Wyniki analizy dodatkowej; wariant z RSS, porównanie niwolumab vs docetaksel	61
Tabela 39. Wyniki analizy dodatkowej; wariant bez RSS, porównanie niwolumab vs docetaksel	61
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS	63
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS	65
Tabela 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	69
Tabela 43. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: średnie wartości inkrementalne	69
Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed.....	76
Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i>	77
Tabela 46. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: niwolumab w leczeniu chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)	80
Tabela 47. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez PubMed	81
Tabela 48. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i>	82
Tabela 49. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego	84
Tabela 50. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego).....	87

13. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego.....	16
Wykres 2. Szacowanie prawdopodobieństwa znalezienia się pacjenta w poszczególnych stanach modelu.....	17
Wykres 3. Źródłowe krzywe Kaplana-Meiera dla OS.....	22
Wykres 4. Krzywe log-skumulowanych hazardów: OS.....	23
Wykres 5. Krzywe log-skumulowanych szans: OS.....	23
Wykres 6. Reszty Schoenfelda: OS.....	24
Wykres 7. Parametryczne krzywe przeżycia: OS.....	25
Wykres 8. Źródłowe krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.....	26
Wykres 9. Krzywe log-skumulowanych hazardów: PFS.....	27
Wykres 10. Krzywe log-skumulowanych szans: PFS.....	27
Wykres 11. Reszty Schoenfelda: PFS.....	28
Wykres 12. Parametryczne krzywe przeżycia: PFS.....	29
Wykres 13. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera PFS oraz DoT: niwolumab.....	30
Wykres 14. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera PFS oraz DoT: chemioterapia.....	31
Wykres 15. Źródłowe krzywe Kaplana-Meiera dla DoT.....	31
Wykres 16. Krzywe log-skumulowanych hazardów: DoT.....	32
Wykres 17. Krzywe log-skumulowanych szans: DoT.....	33
Wykres 18. Reszty Schoenfelda: DoT.....	33
Wykres 19. Parametryczne krzywe przeżycia: DoT.....	34
Wykres 20. Zestawienie kosztów: wariant z RSS.....	58
Wykres 21. Zestawienie kosztów: wariant bez RSS.....	58
Wykres 22. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant z RSS.....	67
Wykres 23. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	68
Wykres 24. Wykres <i>scatter plot</i> - wariant z uwzględnieniem RSS.....	70
Wykres 25. Wykres <i>scatter plot</i> - wariant bez uwzględnienia RSS.....	70
Wykres 26. Krzywa akceptowalności - wariant z uwzględnieniem RSS.....	71
Wykres 27. Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS.....	71

14. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa sierpień 2016.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 09.12.2019.
3. Chin K, Kato K, Cho B et al Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase 3 study of nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. Poster presented at the ASCO Virtual Gastrointestinal Cancers Symposium, Jan 15–17, 2021
ATTRACTION-3. Summary of Aug 2020 ATT-3 3 year DBL, materiały wewnętrzne BMS.
4. Cost-Effectiveness Model for Opdivo (nivolumab) in the treatment of Advanced Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer, Developed by PAREXEL International for Bristol Myers Squibb, model version 8.0, January 2021.
5. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
6. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
7. Doherty MK, Leung Y, Su J, Naik H, Patel D, Eng L, Kong QQ, Mohsin F, Brown MC, Espin-Garcia O, Vennettilli A, Renouf DJ, Faluyi OO, Knox JJ, MacKay H, Wong R, Howell D, Mittmann N, Darling GE, Cella D, Xu W, Liu G. Health utility scores from EQ-5D and health-related quality of life in patients with esophageal cancer: a real-world cross-sectional study. *Dis Esophagus*. 2018 Dec 1;31(12).
8. European Medicines Agency, Assessment report. Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Gallacher D, Kimani P, Stallard N, Extrapolating Parametric Survival Models in Health Technology Assessment: A Simulation Study. *Medical Decision Making* 2021, Vol. 41(1) 37–50.
10. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
11. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M. et. al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health*, vol 13, no 2 (2010), 289-297.
12. Hatswell, A. J., B. Pennington, L. Pericleous, D. Rowen, M. Lebmeier and D. Lee. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes* 12(1): 140 (2014)
13. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>
14. Kato K, Cho BC, Takahashi M et. al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019.
15. Kojima T, Shah M, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38 (2020);
16. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii płaskonabłonkowego raka przełyku. Badanie ankietowe, styczeń 2021.
17. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty>.
18. Liu Q, Zeng H, Xia R, Chen G, Liu S, Zhang Z, Liu Y, Guo G, Song G, Zhu Y, Wu X, Song B, Liao X, Chen Y, Wei W, Chen W, Zhuang G. Health-related quality of life of esophageal cancer patients in daily life after treatment: A multicenter cross-sectional study in China. *Cancer Med*. 2018 Nov;7(11):5803-5811. doi: 10.1002/cam4.1817. Epub 2018 Oct 22.

19. MAHTA, Kyprolis® (krafilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018, [http://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzo-mib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzo-mib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf).
20. McNamee P, Glendinning S, Shenfine J, Steen N, Griffin SM, Bond J. Chained time trade-off and standard gamble methods. Applications in oesophageal cancer. Eur J Health Econ. 2004 Feb;5(1):81-6.
21. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r.
22. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
23. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, 18 marzec 2021.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
25. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html>.
26. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, red. Potemski P, Polkowski W. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
27. Projekt programu lekowego Leczenie nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15) z zastosowaniem niwolumabu.
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobu medycznego które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
29. Shah M, Kojima T, Hochhauser D. et al Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. JAMA Oncol. 2019;5(4):546-550.
30. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021 Praca niepublikowana.
31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
32. Wang Y, Shi J, Du L, Huang H, Wang L, Zhu J, Li H, Bai Y, Liao X, Mao A, Liu G, Ren J, Sun X, Gong J, Zhou Q, Mai L, Zhu L, Xing X, Liu Y, Ren Y, Song B, Lan L, Zhou J, Lou P, Sun X, Qi X, Wu S, Wei W, Zhang K, Dai M, Chen W, He J. Health-related quality of life in patients with esophageal cancer or precancerous lesions assessed by EQ-5D: A multicenter cross-sectional study. Thorac Cancer. 2020 Apr;11(4):1076-1089.
33. Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, Wallace MB. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. Am J Gastroenterol. 2004 Jun;99(6):1044-9.
34. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [z późniejszymi zmianami].
35. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2021 r. z w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].
36. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].

37. Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
38. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [wraz z późniejszymi zmianami].
39. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol.* 2020 Jun;16(17):1189-1198.