

Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
produktu leczniczego  
Opdivo® (niwolumab)  
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT  
zawarte w piśmie  
OT.4231.60.2021.DPM.2

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 2636 038  
www.inar.pl

Kraków, grudzień 2021

## Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

### Ad. 1

#### **UWAGA AOTMiT:**

*Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Analiza problemu decyzyjnego nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych. Przedstawiono w niej tylko 2 z 7 komparatorów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet (wskazanych przez ekspertów klinicznych jako aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu, które będą zastępowane przez ocenianą technologię). Ponadto w analizie nie wskazano w jaki sposób docetaksel i paklitaksel we wnioskowanym wskazaniu są aktualnie finansowane ze środków publicznych.*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie problemu decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym interwencji alternatywnych (Rozdz. 4.1) przedstawiono opis wszystkich **3 technologii**, rozpatrywanych w analizie, jako właściwe komparatory dla niwolumabu w docelowej populacji pacjentów (paklitaksel, docetaksel oraz irynotekan) [1].

Uzasadnienie wyboru adekwatnych komparatorów dla niwolumabu rozpoczęto od przedstawienia 10 substancji czynnych finansowanych w Polsce w ramach chemioterapii raka przełyku (bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, karboplatyna oraz paklitaksel), wraz ze szczegółowym uwzględnieniem wskazań w obrębie raka przełyku, w których niniejsze substancje są refundowane.

Następnie przeprowadzono szczegółową analizę polskich oraz zagranicznych **wytycznych klinicznych, które jednoznacznie wskazują na taksany: paklitaksel i docetaksel oraz irynotekan**, jako terapie alternatywne dla niwolumabu.

Wnioski z analizy wytycznych klinicznych zostały **potwierdzone opinią ekspertów klinicznych**, uczestniczących w przeprowadzonym na potrzeby analizy badaniu ankietowym. W ramach przeprowadzonego badania, eksperci wskazali, iż taksany, takie jak **docetaksel** oraz **paklitaksel**, jak również **irynotekan** stanowią obecnie **w Polsce aktualną praktykę kliniczną** we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wyniki raportu powstałego po konsultacjach z ekspertami klinicznymi, przeprowadzonych w styczniu 2021 roku [2] w zakresie aktualnej praktyki klinicznej w populacji z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC przedstawiono poniżej.



W tabeli poniżej zestawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych odnośnie **najbardziej odpowiedniego komparatora** dla niwolumabu w docelowej populacji pacjentów.



Eksperti kliniczni jako najbardziej odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla niwolumabu wymienili: **paclitaksel** (wszyscy ankietowani) oraz **docetaksel** (4 z 7 ankietowanych), a także irynotekan (2 z 7 ankietowanych), paklitaksel (lub ogólnie taksan) w skojarzeniu z karboplatiną (2 z 7 ankietowanych) oraz brak leczenia (2 z 7 ankietowanych).

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę **1) wytyczne kliniczne** oraz fakt, iż **2) taksany są wskazywane przez ekspertów klinicznych, jako aktualna praktyka kliniczna** w Polsce oraz **najbardziej odpowiednie komparatory** w populacji pacjentów z ESCC jak również **3) dostępne dowody naukowe**, jako technologię opcjonalną dla niwolumabu w pierwszej kolejności rozpatrywano **monoterapię taksanami** (paklitaksel oraz docetaksel). Ponadto, biorąc po uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz interwencje finansowane w Polsce w raku przełyku uznano, iż **irynotekan** również stanowi właściwy komparator dla niwolumabu.

Ponieważ, zgodnie z dowodami naukowymi oraz opinią ekspertów klinicznych w drugiej linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku **obecnie brak jest skutecznego leczenia**, a stosowane **chemioterapie mają charakter paliatywny**, istniejąca niezaspokojona potrzeba medyczna (*unmet need*) przyczyni się w sytuacji uzyskania refundacji przez niwolumab do zmiany udziałów w rynku również innych technologii medycznych stosowanych w warunkach polskich w rozpatrywanym wskazaniu (jak np. paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną, cisplatiną w skojarzeniu z fluorouracylem, metotreksatu oraz fluoropirymidyny). Mając jednak na uwadze, że schematy te są stosowane u polskich pacjentów z ESCC zdecydowanie rzadziej niż rozpatrywane w analizach HTA komparatory (co wynika z przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych) i nie stanowią one powszechnej praktyki klinicznej (łącznie ok. ■■■ pacjentów z ESCC leczonych jest wspomnianymi schematami), dlatego też nie zostały one uznane za odpowiednie komparatory dla niwolumabu i w związku z tym nie zostały uwzględnione w analizie problemu decyzyjnego, klinicznej oraz analizie ekonomicznej.

Jak słusznie zauważyli Analitycy Agencji, eksperci kliniczni nie wskazali docetakselu w odpowiedzi na pytanie do badania ankietowego w zakresie aktualnych udziałów w rynku, jednak wymieniają niniejszą opcję terapeutyczną jako powszechnie stosowaną w leczeniu ESCC, jak również stanowiącą jeden z najbardziej odpowiednich komparatorów dla NIVO w docelowej populacji pacjentów. Pozostałe 2 komparatory rozpatrywane w Analizie Problemu Decyzyjnego jako terapie alternatywne dla niwolumabu, posiadające w opinii ekspertów klinicznych najwyższe udziały w rynku to paklitaksel ■■■■ oraz irynotekan ■■■■

Wychodząc naprzeciw zarzutom Agencji, odnośnie nie uwzględnienia wszystkich technologii opcjonalnych wskazywanych przez ekspertów klinicznych w ramach scenariusza „istniejącego”, w ramach uzupełnienia do minimalnych wymagań **podjęto próbę zidentyfikowania dowodów naukowych dla skojarzenia paklitakselu**

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

z karboplatiną, jako schematu wskazywanego przez ekspertów, jako **najczęstsza poza paklitakselem oraz irynotekaniem** metoda leczenia we wnioskowanym wskazaniu (obecnego udziału w rynku wg opinii ekspertów). Skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem, metrotreksat oraz fluoropirymidyna, ze względu na **marginalny udział w rynku**, wynoszący sumarycznie **oraz niewielki koszt całkowity** (łącznie całości kosztów w scenariuszu istniejącym) **nie były rozpatrywane w APD** jako potencjalne komparatory dla niwolumabu.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono wyszukiwanie publikacji dla paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w medycznej bazie PubMed, którego szczegóły przedstawiono poniżej.

**Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania inne niż RCT) – paklitaxel +karboplatyna**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	809
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	4,528
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	809
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	10,807
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	10,807
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	599
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	55
8.	"ESCC"	7,290
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12,100
10.	"Esophageal Squamous Cell"	11,550
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	907
12.	"esophageal cancer"	22,960
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	54,644
14.	"esophageal"	152,829
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	152,990
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,069,758
17.	(cancer) OR (cancers)	4,506,996
18.	(tumor) OR (tumors)	4,399,746
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,668,618
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	5,105,414
21.	#15 AND #20	77,372
22.	#9 OR #21	77,372
23.	paclitaxel	40,876
24.	"Paclitaxel"[Mesh]	28,815
25.	#23 OR #24	40,876
26.	carboplatin	19,024
27.	"Carboplatin"[Mesh]	12,336
28.	#26 OR #27	19,024
29.	#25 AND #28	6,580
30.	#22 AND #29	253

Data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2021 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie zidentyfikowano** dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub zestawienia danych dla **NIVO vs paklitaxel+karboplatyna** we wnioskowanej populacji pacjentów z ESCC.

Podsumowując, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych (w tym obecne udziały w rynku dla poszczególnych substancji), jak również dostępne dowody naukowe, porównanie efektywności klinicznej niwolumabu we wnioskowanej populacji pacjentów jest możliwe do przeprowadzenia z adekwatnymi komparatorami w oparciu o wysokiej wiarygodności badanie kliniczne (ATTRACTION-3), w którym terapię alternatywną dla NIVO stanowią taksoidy (paklitaksel oraz docetaksel).

Jeśli chodzi o sposób finansowania paklitakselu oraz docetakselu ze środków publicznych, 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:

- 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.) [3].

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych, wymienione substancje czynne mogą być podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.). Pacjenci nie ponoszą odpłatności za zastosowane leczenie paklitakselem lub docetakselem.

## **Ad. 2**

### **UWAGA AOTMiT:**

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Tym samym nie są spełnione w całości zapisy § 5 Rozporządzenia (tj. analiza ekonomiczna nie zawiera porównania z wszystkimi, właściwymi komparatorami).*

*Przegląd systematyczny wnioskodawcy zawiera porównanie tylko z 1 z 7 komparatorów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet. W przeglądzie tym wzięto pod uwagę także docetaksel, który nie został wskazany przez ekspertów klinicznych jako opcja terapeutyczna aktualnie stosowana w ocenianym wskazaniu, która będzie zastępowana przez ocenianą technologię. Analizy HTA powinny być spójne pod względem przyjętych komparatorów. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla jednego z komparatorów – irynotekanu ograniczono się do wyszukiwania tylko randomizowanych badań klinicznych. Takie postępowanie nie pozwala na odnalezienie wszystkich badań dla komparatora, np. odnoszących się do jego efektywności praktycznej, czy niższej wiarygodności, a tym samym uniemożliwia przeprowadzenie pełnego porównania czy też zestawienia wyników ocenianej technologii z jednym z aktualnie refundowanych komparatorów.*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Uzasadnienie do uwag Analityków Agencji odnośnie braku porównania w przeglądzie systematycznym z refundowanymi technologiami opcjonalnymi oraz uwzględnienia docetakselu jako odpowiedniego komparatora dla niwolumabu zostało przedstawione w punkcie pierwszym niniejszego dokumentu.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji dla niwolumabu zidentyfikowano wysokiej wiarygodności randomizowane badanie kliniczne (ATTRACTION-3), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z chemioterapią (paklitaksel/docetaksel), podjęto próbę odnalezienia dowodów naukowych o możliwie najwyższej wiarygodności dla irynotekanu (IRI), przeprowadzonych w metodologii analogicznej do badania dla niwolumabu (tj. badania RCT).

Identyfikacja wysokiej wiarygodności badania klinicznego dla IRI, homogennego pod względem metodologicznym oraz klinicznym do badania dla niwolumabu pozwoliłaby na przeprowadzenie analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub zestawienia danych bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). Przeprowadzone w ten sposób **porównanie pośrednie dla NIVO vs IRI**, w oparciu o dowody **najwyższej jakości** (RCT), pozwoliłoby na **najbardziej wiarygodne wnioskowanie** o efektywności klinicznej porównywanych interwencji (NIVO vs IRI) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania publikacji dla irynotekanu z uwzględnieniem limitu dotyczącego badań RCT. W ramach konstruowania strategii wyszukiwania dla IRI skoncentrowano się na poszukiwaniu badań z najwyższego poziomu wiarygodności, przeprowadzonych w metodologii analogicznej do badania dla niwolumabu (*ATTRACTION-3*). Niemniej jednak, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie odnaleziono** prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub prostego zestawienia danych dla NIVO vs IRI.

Ewentualne włączenie do porównania pośredniego danych z badań o **niższej wiarygodności nie wniesie wiarygodnych** informacji o efektywności ocenianych terapii, tym bardziej, iż nawet analiza pośrednia w oparciu o **wyniki badań RCT obarczona jest błędem oraz ogranicza rzetelne i wiarygodne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych interwencji**. Ponadto, do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011) [4]. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, jednej z ocenianych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu takiego zestawienia.

Mając na uwadze komentarz Analityków Agencji, przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie publikacji dla irynotekanu, w oparciu o strategię analogiczną do przedstawionej w Analizie Efektywności Klinicznej dla niwolumabu.

Celem uzupełniającego wyszukiwania dla irynotekanu była identyfikacja dowodów naukowych o niższej wiarygodności (inne niż RCT), które umożliwiłyby pośrednie porównanie/zestawienie wyników efektywności klinicznej dla NIVO vs IRI w docelowej populacji pacjentów. W ramach przeprowadzonej w bazie PubMed strategii wyszukiwania zastosowano filtr dotyczący typu badań, pozwalający na identyfikację dowodów naukowych o niższej wiarygodności (tj. badania obserwacyjne). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 64 publikacje, z których żadna nie pozwala na pośrednie porównanie/zestawienie danych dla NIVO vs IRI w docelowej populacji pacjentów z ESCC.

Strategię wyszukiwania dla irynotekanu przedstawiono w poniższej tabeli.

Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania inne niż RCT) – irynotekan

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	809
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	4,528
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	809
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	10,807
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	10,807
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	599
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	55
8.	"ESCC"	7,290
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12,100
10.	"Esophageal Squamous Cell"	11,550

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	907
12.	"esophageal cancer"	22,960
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	54,644
14.	"esophageal"	152,829
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	152,990
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,069,758
17.	(cancer) OR (cancers)	4,506,996
18.	(tumor) OR (tumors)	4,399,746
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,668,618
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	5,105,414
21.	#15 AND #20	77,372
22.	#9 OR #21	77,372
23.	irinotecan	11,982
24.	"Irinotecan"[Mesh]	7,550
25.	"Camptothecin-11"	28
26.	"Camptothecin 11"	28
27.	"SN 38 11"	1
28.	"SN 38-11"	1
29.	"SN 3811"	0
30.	"SN 38"	1,618
31.	"SN-38"	1,618
32.	"NK012 Compound"	0
33.	"CPT-11"	2,657
34.	"CPT11"	2,593
35.	"CPT 11"	2,657
36.	"Camptosar"	180
37.	"7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin"	343
38.	"7 Ethyl 10 hydroxycamptothecin"	343
39.	"Irinotecan Hydrochloride"	288
40.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	13,259
41.	#22 AND #40	290
42.	#41 and limit_ real-life data OR real-life evidence OR real-world data OR real-world evidence OR real-world use OR real-world effectiveness OR real-world OR real world OR observational OR non-interventional studies OR non-interventional study OR non-interventional OR non-interventional observational study OR registry OR cross sectional OR database OR cohort OR phase IV study OR phase 4 study OR phase IV trial OR phase 4 trial OR post-marketing surveillance trial OR post-marketing surveillance study	64

Data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2021 r.

### Ad. 3

#### UWAGA AOTMIT:

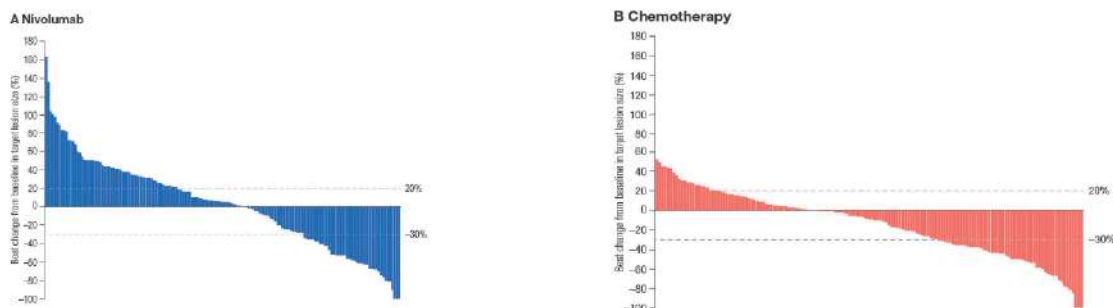
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z włączonych badań, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W analizie nie przedstawiono wykazu wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu ATTRACTION-3, np.: maksymalnej procentowej zmiany w sumie średnich docelowych zmian chorobowych w porównaniu z wartościami wejściowymi.

#### ODPOWIEDŹ INAR:

Jak słusznie wskazali Analitycy Agencji, w suplemencie do badania głównego na niwolumabu (ATTRACTION-3) uwzględniono dodatkowo punkt końcowy taki jak: maksymalna procentowa zmiana w sumie średnich docelowych zmian chorobowych w porównaniu z wartościami wejściowymi [5].

Wyniki dla niniejszego punktu końcowego zostały przedstawione przez autorów badania wyłącznie w postaci graficznej, oddzielnie dla każdego z ramion. Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego, nie pozwala na przeprowadzenie kalkulacji statystycznych, jak również tabelaryczne zestawienie danych.

Maksymalną procentową zmianę w sumie średnich docelowych zmian chorobowych wg RECIST 1.1. względem wartości wyjściowych, zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO (A), jak również chemioterapią (B), przedstawiono poniżej.



Na podstawie danych uwzględnionych na powyższych wykresach należy wnioskować, iż zastosowanie niwolumabu w docelowej populacji pacjentów jest skuteczniejszą względem chemioterapii opcją terapeutyczną w zakresie maksymalnej procentowej zmiany w sumie średnich docelowych zmian chorobowych ocenianych wg RECIST 1.1 względem wartości wyjściowych.

Dodatkowo, Analitycy Agencji zwrócili uwagę na fakt dotyczący braku tabelarycznego przedstawienia wszystkich parametrów ocenianych w analizie klinicznej. Jak słusznie zauważono, wyniki analizy klinicznej w zakresie jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L przedstawione zostały w postaci graficznej oraz opisowej. W związku z powyższym, tabelaryczne przedstawienie danych dotyczących niniejszego punktu końcowego uwzględniono poniżej.

#### Jakość życia wg EQ-5D-3L (wizualna skala analogowa/użyteczność stanu zdrowia)

Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich zmian [punkty] (95%CI); p
ATTRACTION-3	Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wizualna skala analogowa		
	NIVO	186	6,9 (95% CI: 3,0; 10,9)
	CHT	188	p=0,00069
	Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia		
	NIVO	186	0,076 (95% CI: 0,011; 0,142)
CHT	188	p=0,02	



#### **Ad. 4**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości dla monoterapii paklitakselem lub monoterapii docetakselem (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej wykonano analizę podstawową dla ww. monoterapii, ale nie przeprowadzono i nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla ww. monoterapii.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Technologię opcjonalną dla niwolumabu zdefiniowano w analizie ekonomicznej jako monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel), biorąc pod uwagę wyniki badania ATTRACTION-3. Dla tak określonego komparatora przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej.

W ramach odpowiedzi na uwagi AOTMiT w Załączniku 1 zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównań z paklitakselem oraz docetakselem (rozpatrywanych osobno).

#### **Ad. 5**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Podstawowa analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 2 lub 3 Rozporządzenia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji. W analizie ekonomicznej nie przedstawiono cen progowych dla porównania niwolumabu z monoterapią paklitakselem lub z monoterapią docetakselem (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Technologię opcjonalną dla niwolumabu zdefiniowano w analizie ekonomicznej jako monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel), biorąc pod uwagę wyniki badania ATTRACTION-3. Dla tak określonego komparatora przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej.

W ramach odpowiedzi na uwagi AOTMiT w Załączniku 1 zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównań z paklitakselem oraz docetakselem (rozpatrywanych osobno).

#### **Ad. 6**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Podstawowa analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oraz oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej nie przedstawiono ww. oszacowań dla jednego ze wskazanych komparatorów, tj. irynotekanu. W związku z powyższym niespełnione są także zapisy § 5 ust. 1 pkt 2, ust. 2 pkt 3-7, ust. 5, ust. 9-11 Rozporządzenia. Ponadto, w oszacowaniach kosztów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego pominięto koszt oznaczenia poziomu T3.*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Porównanie z irynotekaniem nie może zostać przeprowadzone, biorąc po uwagę wyniki analizy klinicznej:

- nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ocenianej interwencji z irynotekaniem,
- nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (niwolumab vs irynotekan) przez wspólną grupę referencyjną,
- zidentyfikowane po stronie komparatora badania kliniczne nie są homogenne względem populacji wnioskowanej, ujętej w badaniu ATTRACTION-3 (do ograniczeń należą: brak stosowania w pierwszej linii leczenia pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną; włączenie do badań pacjentów z gruczolowym rakiem przełyku, rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz/lub żołądka, włączenie do badań pacjentów leczonych w trzeciej i kolejnych liniach, stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z innymi opcjami terapeutycznymi)

Zgodnie z wnioskiem z analizy klinicznej dostępne badania dla irynotekanu nie pozwalają na przeprowadzenie jakościowego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*, *unadjusted comparison*) niwolumab vs irynotekan. Mając na uwadze powyższe, w analizie ekonomicznej odstąpiono od prezentacji zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych dla porównania niwolumab vs irynotekan. Wyniki takiego porównania byłoby wysoce niewiarygodne.

Badanie FT3, czyli stężenia wolnej trijodotyroniny (T3) w *Charakterystyce grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* znajduje się na Liście podstawowej W1 (*Trijodotyronina wolna (FT3)*, ICD-9 O55) i zgodnie z przyjętym sposobem kalkulacji kosztu porad ambulatoryjnych, w ramach których wykonywane są badania w programie lekowym, nie zmienia przyjętego w raporcie HTA kosztu tej składowej ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym.

### **Ad. 7**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*W analizie ekonomicznej nie odniesiono się do zachodzenia / niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia) i nie przedstawiono stosownych kalkulacji (§ 5 ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia), pomimo że sam wnioskodawca wskazał, że „paklitaksel i docetaksel nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku”.*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Paklitaksel i docetaksel znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu chemioterapii, jednakże nie w rozpoznaniu zaawansowanego ESCC. Są to jednak leki stosowane w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, jak wskazują eksperci kliniczni oraz jak wskazują wytyczne kliniczne.

Ze względu na brak innej możliwości, rozliczenie terapii może nastąpić w ramach grup JGP, czyli leczenie paklitakselem i docetakselem jest finansowane ze środków publicznych. Pacjent nie ponosi odpłatności za zastosowane leczenie. W związku z powyższym okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości z finansowanymi ze środków publicznych terapiami opcjonalnymi.

**Ad. 8**

**UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera testowania istotnych parametrów, w tym założeń odnoszących się np. do nieutrzymywania się korzyści z leczenia ocenianą technologią lekową (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Efekty zdrowotne zostały oszacowane w modelu ekonomicznym zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, o wysokim stopniu wiarygodności – na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z randomizowanego badania ATTRACTION-3. Wykorzystanie parametrycznych krzywych przeżycia jest standardowo stosowane w modelach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Otrzymane wyniki są zgodne z przebiegiem choroby w zaawansowanym stadium – [REDACTED]

**Ad. 9**

**UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie podano uzasadnienia dla wszystkich testowanych wartości parametrów. Nie jest też jasne, dlaczego nie testowano wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów w zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

1. W tabeli 29 na str. 51 analizy ekonomicznej w kolumnie „komentarz” znajdują się dodatkowe wyjaśnienia dot. poszczególnych wariantów testowanych w analizie wrażliwości. W Załączniku 2 bieżącego dokumentu przedstawiono aktualizację opisu dla parametru „Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych”, w celu dodatkowego uzasadnienia przyjętego szerokiego zakresu zmienności.
2. Użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego nie odpowiadają stanom modelu ekonomicznego, tj. żaden ze zbiorów użyteczności zidentyfikowanych w literaturze nie może zostać wykorzystany, aby wyznaczyć różnice pomiędzy jakością życia dla stanów modelu, tj. użyteczności dla II linii leczenia zaawansowanego ESCC („przeżycie bez progresji choroby”) oraz dla III linii leczenia zaawansowanego ESCC („progresja choroby”). Występujące w poszczególnych publikacjach użyteczności odnoszą się do stanu z chorobą przerzutową ogółem (bez podziału na linie leczenia), ew. w jednym przypadku różnicują jakość życia przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

**Ad. 10**

**UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera poprawnych oszacowań rocznej liczebności: populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia), co skutkuje niespełnieniem także zapisów § 6 ust. 1 pkt 1a, 2-10 i ust. 2-4 Rozporządzenia. W analizie wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej ograniczono do liczby nowych przypadków zachorowań na raka przełyku, tym samym nie uwzględniono pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu ocenianej choroby.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Rozpatrywanym wskazaniem jest leczenie drugiej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, w związku z powyższym rokowanie jest złe, a czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy.

**Ad. 11**

**UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera poprawnych oszacowań aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy wśród terapii aktualnie stosowanych w ocenianym wskazaniu wymieniono „brak leczenia aktywnego” (rozumiane jako leczenie objawowe), jednak nie naliczono dla tego postępowania medycznego żadnych kosztów. Wątpliwe jest by pacjent w ocenianym stanie pozostawał bez żadnego leczenia, np. przeciwbólowego, które nie generowałoby jakichkolwiek kosztów dla płatnika.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W BIA uwzględniono koszty związane z terapiami aktywnymi (substancji czynnych, podania leków, badań diagnostycznych i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych).

Elementy leczenia paliatywnego takie jak: utrzymanie drożności przewodu pokarmowego, leczenie żywieniowe, terapia bólu oraz kontrola innych objawów choroby (np. duszność) są stosowane niezależnie od otrzymywanej interwencji (i dotyczą również pacjentów otrzymujących leczenie aktywne). Co więcej terapia ukierunkowana na poprawę lub utrzymanie drożności przełyku oraz poprawę lub utrzymanie stanu odżywienia pacjenta jest integralnym i najważniejszym elementem leczenia chorych na raka przełyku na każdym etapie terapii (więc także na etapach wcześniejszych niż chemioterapia paliatywna linii drugiej bądź brak takiego leczenia na tym etapie choroby).

Postępowanie medyczne rozumiane jako leczenie objawowe dotyczy wszystkich pacjentów i nie jest kosztem różniącym.

**Ad. 12**

**UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera poprawnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). Tym samym nie są spełnione zapisy § 6. ust. 1 pkt 5-10, ust. 2-4 Rozporządzenia. W analizie założono, że „monitorowanie terapii paklitakselem, karboplatiną oraz metotreksatem ma miejsce podczas hospitalizacji związanych z podaniem leków” w ramach grup JGP F07E i F07F i że częstotliwość tych hospitalizacji „jest wystarczająca, aby przeprowadzać okresowe kontrole stanu zdrowia pacjentów otrzymujących chemioterapię”. Mimo to w modelu finansowym uwzględniono dodatkowe koszty monitorowania dla ww. substancji czynnych (w oparciu o świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”). W analizie poinformowano także, że metotreksat w ocenianym wskazaniu nie jest obecnie finansowany ze środków*

publicznych. Mimo to w modelu finansowym naliczono dla niego koszty podania i monitorowania jak dla leku refundowanego w ramach chemioterapii (m.in. w oparciu o świadczenie „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”). W oszacowaniach wnioskodawcy nie uwzględniono także poprawnych kosztów dla fluoropirymidyny oraz żadnych kosztów związanych z leczeniem objawowym, pomimo że założono, że oceniana technologia będzie przejmować udział leczenia wspomagającego.

**ODPOWIEDŹ INAR:**

1. *Monitorowanie terapii paklitakselem, karboplatyną oraz metotreksatem oraz koszty podania i monitorowania metotreksatem:*  
w ramach odpowiedzi na uwagi Agencji w Załączniku 3 bieżącego dokumentu zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane po wprowadzeniu poprawek do arkusza kalkulacyjnego MS Excel, tak aby jego zawartość była zgodna z opisem z dokumentu Word ( [REDACTED] ). Po przeprowadzeniu korekty wynik analizy, tj. wielkość kosztu inkrementalnego, wzrósł o 0,07%, w związku z czym odstąpiono od aktualizacji całego dokumentu analizy wpływu na budżet.
2. *Koszty dla fluoropirymidyny* – patrz odpowiedź na jedną z uwag dodatkowych Agencji („na podstawie jakich przesłanek w analizie wpływu na budżet założono, że koszty fluoropirymidyny będą odpowiadały kosztom leczenia fluorouracylem”).
3. *Koszty związane z leczeniem objawowym* – patrz odpowiedź na uwagę nr 11.

**Ad. 13**

**UWAGA AOTMiT:**

Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego pozycje: 59. i 60. są niemożliwe do zidentyfikowania / odnalezienia, podobnie jest w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w przypadku pozycji 16. i 23., a w przypadku pozycji 17. dane bibliograficzne opisano zbyt ogólnie. Na tomiasz w modelu elektronicznym analizy ekonomicznej wskazane referencje (np. dotyczące wykorzystanych wartości użyteczności) nie mają odzwierciedlenia w bibliografii analizy ekonomicznej oraz nie pozwalają na ich identyfikację i weryfikację. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy adres strony dotyczącej informacji o wielkości grupy zdiagnozowanej w stadium regionalnym (III) lub uogólnionym (IV) w Wielkiej Brytanii jest zbyt ogólny i uniemożliwia identyfikację danych wykorzystanych przez wnioskodawcę do szacowania odsetka pacjentów z chorobą zaawansowaną/przerzutową. Ponadto w bibliografii do analizy wpływu na budżet pozycje (13 i 20), dotyczące szacowania udziałów w rynku przez ekspertów klinicznych nie pozwalają na weryfikację przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

**ODPOWIEDŹ INAR:**

1. Analiza problemu decyzyjnego pozycje: 59. i 60 oraz analiza wpływu na budżet pozycje 13 i 20:  
*Raport z konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz Raport ze spotkania Ekspertów. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku* zostały dołączone do bieżącego pisma.
2. Analiza ekonomiczna pozycja 17:  
referencja odnosi się do Bazy on-line Raportów Krajowego Rejestru Nowotworów, a hyperlink podany w referencji działa poprawnie.
3. Adres strony dotyczącej informacji o wielkości grupy zdiagnozowanej w stadium regionalnym (III) lub uogólnionym (IV) w Wielkiej Brytanii:  
Screen z materiałami źródłowymi w formie pliku PDF został dołączony do bieżącego pisma.

#### **Ad. 14**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Analizy wnioskodawcy nie zawierają, m.in. danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet wykorzystano badanie ankietowe oraz opinie w ramach spotkania Advisory Board, ale nie przedstawiono danych osobowych ekspertów, w nich uczestniczących.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

*Raport ze spotkania Ekspertów. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka przelyku, który został dołączony do bieżącego pisma zawiera dane osobowe ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniu Advisory Board.*

Poniżej przedstawiono listę ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym:

[REDACTED]

##### **UWAGI DODATKOWE:**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach (m.in. wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę czy danych z badania ATTRACTION-3 wykorzystywanych w analizie ekonomicznej, np. dotyczących średniej względnej intensywności dawki leku czy użyteczności), w celu dokonania ich weryfikacji.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Wyniki badania ankietowego oraz dane źródłowe z badania ATTRACTION-3 (średnia względna intensywność dawki leku, użyteczności) zostały dołączone do bieżącego pisma.

##### **UWAGA AOTMiT:**

*W podstawowej analizie ekonomicznej uwzględniono różne wartości użyteczności dla stanu po progresji choroby dla ramienia wnioskowanej technologii i komparatora. Bardzo proszę o podanie argumentów przemawiających za prawidłowością takiego postępowania.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Użyteczności w modelu ekonomicznym przyjęto na podstawie wyników badania ATTRACTION-3.

Do bieżącego pisma został dołączony dokument przedstawiający metodologię i wyniki analizy punktów końcowych z badania ATTRACTION-3 dotyczących jakości życia (w tym użyteczności). Wyniki dla polskich wag EQ-5D-3L zostały zaprezentowane w tabelach 12.15.1 oraz 12.15.2.

**UWAGA AOTMiT:**

*Na podstawie jakich przesłanek w analizie wpływu na budżet założono, że koszty fluoropirymidyny będą odpowiadały kosztom leczenia fluorouracyłem, pomimo że dla innych komparatorów nierefundowanych w ramach chemioterapii naliczono koszty odpowiednich JGP.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

5-fluorouracyl (5-FU) jest fluoropirymidyną stosowaną w onkologii od późnych lat 50. XX wieku.

Fluoropirymidyny to grupa leków przeciwnowotworowych obejmująca 5-fluorouracyl (5-FU) i jego prekursorzy: kapecytabinę i tegafur.

**UWAGA AOTMiT:**

*W analizie wpływu na budżet nie zawarto uzasadnienia ani nie odniesiono się do odstąpienia od uwzględnienia kosztów leczenia po progresji czy leczenia paliatywnego, które wzięto pod uwagę w analizie ekonomicznej.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Kategoria kosztów „Koszty leczenia paliatywnego” w analizie ekonomicznej obejmuje pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym, w hospicjum domowym w domu opieki społecznej lub na oddziale szpitalnym, których koszty doliczane są w modelu w momencie zgonu pacjenta (*end of life costs*). Jest to możliwe, gdyż model ekonomiczny śledzi pacjenta od rozpoczęcia leczenia do zgonu.

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej.

**UWAGA AOTMiT:**

*W analizie wpływu na budżet założono, że leczenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wszystkich komparatorów będzie się odbywać w ramach JGP. Bardzo proszę o podanie przesłanek przemawiających za prawidłowością takiego postępowania, szczególnie mając na uwadze, że dla niektórych komparatorów naliczono już koszty grup JGP (obejmujących koszt substancji czynnych, ich podania i monitorowania), w ramach których mogłyby być rozliczane także koszty zdarzeń niepożądanych. Ponadto nie jest jasne dlaczego dla komparatorów refundowanych w rozpoznaniu C15. w ramach chemioterapii w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych nie uwzględniano świadczeń dedykowanych dla tej kategorii refundacyjnej (tj. leczenia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia), tylko naliczono koszty w oparciu o grupy JGP.*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zrównanie kosztu jednostkowego leczenia zdarzeń niepożądanych dla technologii medycznych innych niż niwolumab jest założeniem o charakterze upraszczającym, które zostało przyjęte biorąc pod uwagę niewielki wpływ kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy wpływu na budżet. Przyjmując, że leczenie takich zdarzeń będzie miało miejsce w ramach hospitalizacji związanych z podaniem leków (paklitaksel, paklitaksel i karboplatyna) koszt inkrementalny wzrośnie o 1,4% w stosunku do scenariusza podstawowego.

W warunkach polskich, wysoce prawdopodobne jest, że szpital przyjmie wyższą z możliwych do przyjęcia wycen dla rozliczenia leczenia zdarzeń niepożądanych prowadzonego w ramach hospitalizacji. Szpital nie ma bowiem obowiązku rozliczania kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych po chemioterapii w oparciu o świadczenie z Katalogu świadczeń wspomagających.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

**UWAGA AOTMiT:**

*Zwracam się również z uprzejmą prośbą o przetestowanie w analizie wrażliwości wpływu na budżet alternatywnych wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania ocenianej technologii lekowej testowanych w analizie wrażliwości ekonomicznej, tj.: z uwzględnieniem kosztu testu ciężowego oraz kosztów świadczeń dla tomografii komputerowej (badanie bez kontrastu oraz bez i ze wzmocnieniem kontrastowym).*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W ramach odpowiedzi na uwagi AOTMiT w Załączniku 4 zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet otrzymane przy przyjęciu alternatywnych wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania ocenianej technologii lekowej.



## **ZAŁĄCZNIKI**

### **Załącznik 1. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównań z paklitakselem oraz docetakselem (analiza ekonomiczna)**

**Porównanie niwolumab vs paclitaxel**

**Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej**

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

Tabela 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Paclitaksel		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: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: paclitaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 2. dopasowanie									

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

Wariant analizy	Niwolumab		Pacłitaksel		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 PFS: pacłitaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: pacłitaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: pacłitaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: pacłitaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: pacłitaksel, 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 tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.42.31.60.2021.DPM.2

Tabela 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Paclitaksel		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: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: paclitaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: paclitaksel, 2. dopasowanie									

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.42.31.60.2021.DPM.2

Wariant analizy	Niwolumab		Paclitaxel		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: paclitaxel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: paclitaxel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: paclitaxel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: paclitaxel, 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 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 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

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

Tabela 4. 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]	■	■
Prawdopodobieństwo, że interwencja jest kosztowo-efektywna dla progu opłacalności = 166 758 PLN/QALY	■	■

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMIT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

**Wykres 1.**

**Wykres *scatter plot* - wariant z uwzględnieniem RSS**



**Wykres 2.**

**Wykres *scatter plot* - wariant bez uwzględnienia RSS**



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMIT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

**Wykres 3.**

**Krzywa akceptowalności - wariant z uwzględnieniem RSS**



**Wykres 4.**

**Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS**



**Porównanie niwolumab vs docetaksel**

**Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej**



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

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

Tabela 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Docetaksel		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: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: docetaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 2. dopasowanie									

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

Wariant analizy	Niwolumab		Docetaksel		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 PFS: docetaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: docetaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: docetaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: docetaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: docetaksel, 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 tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

Tabela 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab		Docetaksel		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: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: docetaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: docetaksel, 2. dopasowanie									

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

Wariant analizy	Niwolumab		Docetaksel		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: docetaksel, 2. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący OS: docetaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący PFS: docetaksel, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: niwolumab, 3. dopasowanie									
Rozkład opisujący DoT: docetaksel, 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 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 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

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

Tabela 8. 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]	■	■
Prawdopodobieństwo, że interwencja jest kosztowo-efektywna dla progu opłacalności = 166 758 PLN/QALY	■	■

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMIT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

**Wykres 5.**

**Wykres *scatter plot* - wariant z uwzględnieniem RSS**



**Wykres 6.**

**Wykres *scatter plot* - wariant bez uwzględnienia RSS**



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® w odpowiedzi na uwagi AOTMIT zawarte w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2

**Wykres 7.**

**Krzywa akceptowalności - wariant z uwzględnieniem RSS**



**Wykres 8.**

**Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS**



## Załącznik 2. Aktualizacja opisu parametru „Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych” testowanego w analizie wrażliwości (analiza ekonomiczna)

Tabela 9. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
			Koszty i zużycie zasobów
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 099,94 PLN	1 549,97 PLN	<p>W celu oszacowania niepewności związanej z kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% oraz wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej. Przyjęto szeroki zakres zmienności testowanego parametru mając na uwadze następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obliczenia w modelu zakładają, iż zdarzenia niepożądane są rozłączne (tj. wystąpienie jednego zdarzenia powoduje jedną hospitalizację), podczas gdy w warunkach praktyki klinicznej kilka zdarzeń niepożądanych może wystąpić jednocześnie (leczenie ma miejsce w ramach jednej hospitalizacji).</li> <li>• Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu. Oznacza to, że koszt jednostkowy każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Podejście to może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów.</li> <li>• W przypadku uwzględnionych w analizie zdarzeń III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, koszty leczenia w niektórych przypadkach mogą być wyższe niż przyjęty koszt grup JGP F07E/ F07F (na przykład w związku z pobytem na oddziale intensywnej terapii)</li> <li>• W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów na jednym z ramion modelu, faktyczny całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ogółem) może być zatem wyższy.</li> </ul>



### Załącznik 3. Aktualizacja kosztu monitorowania terapii paklitakselem, karboplatiną i metotreksatem oraz kosztu podania metotreksatu w analizie wpływu na budżet

Tabela 10. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – aktualizacja kosztu monitorowania terapii paklitakselem, karboplatiną i metotreksatem oraz kosztu podania metotreksatu

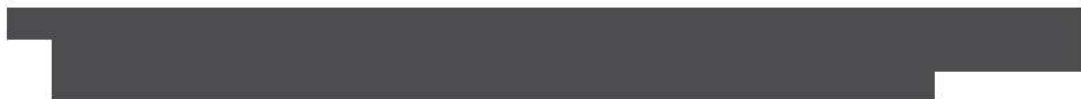
	Wydatki płatnika publicznego [PLN]	
	2022	2024
Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Koszt inkrementalny	■	■
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab		
Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Koszt inkrementalny	■	■
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab		

### Załącznik 4. Kalkulacja alternatywnych wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania niwolumabem w analizie wpływu na budżet

Tabela 11. Analiza wpływu na budżet, wyniki analizy wrażliwości: alternatywne wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania w projektowanym programie lekowym

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]			Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab [PLN]				
	2022	2023	2024	2022	2023	2024	2022	2023	2024	2022	2023	2024
Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka												
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym: minimum (1 324,03 PLN)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym: maksimum (2 783,37 PLN)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka												
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym: minimum (1 324,03 PLN)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym: maksimum (2 783,37 PLN)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

## Piśmiennictwo



2. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii płaskonabłonkowego raka przełyku, badanie ankietowe, styczeń 2021.
3. 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.
4. HAS, [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201102/summary\\_report\\_\\_indirect\\_comparisons\\_methods\\_and\\_validity\\_january\\_2011\\_2.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201102/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf)
5. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M at all. 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 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):e613.