

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolu-  
mab) w leczeniu zaawansowanego  
nieoperacyjnego, nawracającego lub  
przerzutowego płaskonabłonkowego  
raka przełyku (ESCC)

– analiza wpływu na system ochrony  
zdrowia

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Piłk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 2636 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, marzec 2021



## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....	4
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY .....	8
2. ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	9
2.1. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	9
2.1.1. Populacja.....	9
2.1.2. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).....	9
2.1.3. Perspektywa.....	10
2.1.4. Horyzont czasowy.....	10
2.1.5. Porównywane scenariusze.....	11
2.1.6. Forma przedstawienia wyników.....	11
2.1.7. Dyskontowanie.....	11
2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń.....	11
2.2. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	11
2.2.1. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana   2	
2.2.2. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku o refundację terapii niwolumabem....	15
2.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe.....	20
2.3. UDZIAŁY W RYNKU.....	21
2.3.1. Scenariusz istniejący.....	21
2.3.2. Przejęcie rynku.....	22
2.3.3. Scenariusz nowy.....	23
2.4. ŚREDNI CZAS TERAPII.....	24
2.5. KOSZTY.....	25
2.5.1. Koszty niwolumabu.....	25
2.5.2. Koszty chemioterapii.....	26
2.5.3. Koszty jednostkowe podania niwolumabu.....	28
2.5.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii.....	28
2.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.....	29
2.5.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii.....	32
2.5.7. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	33
2.6. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET.....	34
2.6.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych.....	34
2.6.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku.....	35
2.6.3. Analiza podstawowa .....	35
2.6.4. Analiza wrażliwości.....	42
2.6.5. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	47

2.6.6.	Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski.....	47
<b>3.</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>51</b>
3.1.	KONSULTACJE Z EKSPERTAMI KLINICZNYMI.....	51
3.2.	ANALIZA WRAŻLIWOŚĆ: PARAMETRY WEJŚCIOWE.....	51
<b>4.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>54</b>
<b>5.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>57</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
mln	miliony
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
RDI	Względna intensywność dawki leku (ang. <i>relative dose intensity</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).

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

### Metodyka i założenia

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) jest wskazany do leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [5]. Populację docelową w analizie stanowią chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

- **scenariusz istniejący:** w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej; przyjęto zatem, że nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy;
- **scenariusz nowy:** wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w ramach programu lekowego; finansowanie terapii skojarzonej wpłynie na praktykę kliniczną, zmianie ulegną również udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych obecnie w drugiej linii leczenia.

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniu Advisory Board [20]. Średni czas leczenia poszczególnymi interwencjami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej, w oparciu o przebieg krzywych czasu trwania leczenia dla niwolumabu oraz chemioterapii w modelu ekonomicznym [27].

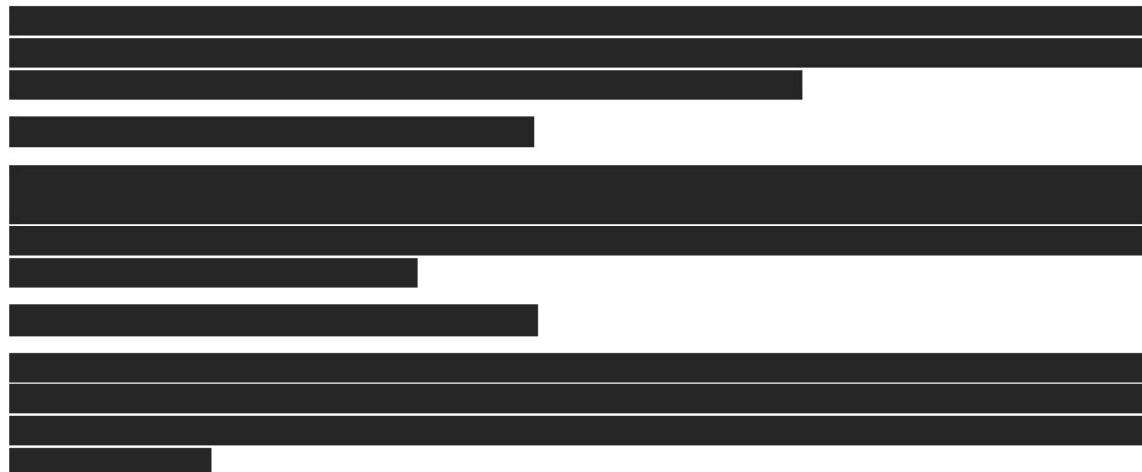
Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2022-2024). W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [26] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [26].

## Wyniki analizy wpływu na budżet



## Wnioski

Populacja pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku jest grupą, dla której lekarze obecnie dysponują bardzo ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi, polegającymi na podaniu chemioterapii (w monoterapii lub skojarzeniu), przy czym ze względu na toksyczność leczenia wielu pacjentów pozostaje bez terapii aktywnej. Rokowania pacjentów ze zdiagnozowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku pozostają złe, odsetek pięcioletnich przeżyć kształtuje się na poziomie 5% dla choroby rozsianej.

W leczeniu zaawansowanego ESCC istnieje potrzeba wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych, aby pacjenci otrzymali skuteczne leczenie, ponieważ obecne możliwości terapii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z innymi wskazaniami, są bardzo ograniczone ilościowo i niezadowalające ze względu na niską skuteczność.

Wraz z możliwością finansowania z środków płatnika publicznego terapii niwolumabem lekarze uzyskają możliwość stosowania nowego schematu leczenia, dzięki zastosowaniu którego wydłużony zostaje czas przeżycia całkowitego w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem.

Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnego standardu leczenia.

## 1. CEL ANALIZY

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.



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

### 2.1. Metodyka i założenia

#### 2.1.1. Populacja

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) jest wskazany do leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [5].

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [23].

Szczegóły oszacowania populacji docelowej zostały przedstawione w rozdziale 2.2.2.

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

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 [21], 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 opornej 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.

Analiza efektywności klinicznej [6] wykazała istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niwolumabu w leczeniu zaawansowanego ESCC w porównaniu do monoterapii taksanami, stosowanej obecnie w warunkach polskich. Przężycie całkowite w grupie pacjentów leczonych niwolumabem wyniosło 10,9 miesięcy, podczas gdy w grupie otrzymujących chemioterapię 8,5 miesięcy; HR = 0,79 (95%CI 0,64; 0,97); mediana obserwacji 36 miesięcy.

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

Tabela 1 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo®.

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

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

### 2.1.3. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). Również chemioterapia stosowana w leczeniu zaawansowanego raka przełyku dostępna jest bez konieczności współpłacenia przez pacjenta, bądź finansowana w ramach hospitalizacji.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [26].

### 2.1.4. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest okresem czasu, w którym szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [26]

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2022-2024), zakładając że w pierwszym roku, w związku z wprowadzeniem programu lekowego odsetek pacjentów otrzymujących niwolumab będzie stopniowo rosnąć, tak aby osiągnąć poziom docelowy [REDAKTOWANE]

### 2.1.5. Porównywane scenariusze

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

#### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu raka przełyku (w tym również – nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy).

#### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Finansowanie stosowania niwolumabu wpłynie na praktykę kliniczną, zmianie ulegną również udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych obecnie w drugiej linii leczenia.

### 2.1.6. Forma przedstawienia wyników

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

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

### 2.1.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [26].

### 2.1.8. Metodyka przeprowadzenia obliczeń

Wszystkie obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora MS Excel dołączonego do bieżącej analizy. W kalkulacjach posłużono się tym samym zestawem danych wejściowych jak w analizie ekonomicznej [27] w obszarze kosztów i zużycia zasobów. Wykorzystano również wyniki modelu ekonomicznego, w celu identyfikacji średniego czasu leczenia niwolumabem oraz chemioterapią.

## 2.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniu Advisory Board [20].

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

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [5], niwolumab (wnioskowana technologia medyczna) jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Czerniaka:
  - zaawansowany czerniak (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
  - leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- Niedrobnokomórkowego raka płuca:
  - pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK,
  - miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych,
- Raka nerkowokomórkowego:
  - zaawansowany rak nerkowokomórkowy po wcześniejszym leczeniu u dorosłych,
  - pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem,
- Klasycznego chłoniaka Hodgkina:
  - u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- Płskonabłonkowego raka głowy i szyi:
  - nawrotowy lub z przerzutami płskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- Raka urotelialnego:
  - nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny,
- Płskonabłonkowego raka przełyku:
  - dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o opublikowaną w 2019 roku analizę wpływu na budżet refundacji niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego [19]. Ponieważ w wykorzystanej analizie wyniki zostały przedstawione dla roku 2018, przeprowadzono korektę raportowanych wartości, tak aby uwzględnić potencjalny wzrost lub spadek populacji pomiędzy latami 2018 a 2021. W tym celu w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prezentujące liczbę nowych zachorowań w podziale na kody ICD-10 odpowiadające poszczególnym jednostkom chorobowym z lat

2009-2018 (okres 10 lat obejmujący najbardziej aktualne dane), wykonano prognozy liniowe, na podstawie których oszacowano średni roczny wzrost lub spadek liczby nowych przypadków, uwzględniony w korekcie wartości wyjściowych.

Źródłowe dane KRN wykorzystane do kalkulacji rocznej zmiany liczby nowych przypadków zaprezentowano w tabeli:

**Tabela 2. Liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu**

ICD-10	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
C43	2 562	2 544	2 641	3 081	3 027	3 102	3 597	3 666	3 777	3 694
C34	20 603	20 830	20 804	21 836	21 523	22 002	21 962	22 195	21 543	21 223
C64	4 553	4 607	4 471	4 783	5 078	4 862	5 029	5 080	5 175	5 178
C81	698	682	741	700	710	757	719	644	724	622
C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	5043	4952	4896	5225	5237	5543	5850	5637	5486	5255
C65, C66, C67, C68	6 401	6 638	6 445	6 963	7 340	7 108	7 344	7 585	7 743	8 037
C15	1 275	1 172	1 273	1 421	1 348	1 345	1 411	1 489	1 403	1 468

W źródłowej analizie z roku 2019 [19] nie były dostępne dane dla wskazania rejestracyjnego: pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. W związku z powyższym, wykorzystując parametr wyjściowy z analizy z 2019 roku [19] „liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca”, a także publikacje Abernethy 2017 [1] oraz Ramlau 2017 [25] przeprowadzono oszacowanie wielkości tej grupy chorych:

**Tabela 3. Oszacowanie populacji dla wskazania**

Parametr	Liczba nowych przypadków / rok	Odsetek pacjentów	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca (2018)	22 167	100%	[19]
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	18 842	85%	[1]
Liczba pacjentów w stadium przerzutowym (IV)	11 399	60,5%	[25]
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii	9 040	79,3%	[1]
Liczba pacjentów, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	7 684	85%	[1]

Wskazanie rejestracyjne niwolumabu obejmujące leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny obejmuje populację docelową rozpatrywaną w bieżącej analizie, która pozostaje zgodna z populacją określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® [2]. Oszacowanie tej grupy pacjentów zostało przeprowadzone w rozdziale 2.2.2.

W kolejnej tabeli zaprezentowano oszacowanie wielkości populacji rejestracyjnej produktu Opdivo®:

**Tabela 4. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Wskazanie do stosowania	ICD-10	Wielkość populacji rejestracyjnej 2018	Procentowy roczny wzrost / spadek liczby nowych przypadków	Wielkość populacji rejestracyjnej 2021
Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy) u dorosłych	C43	365	3,9%	409
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	C43	730	3,9%	818
Pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	C34	4 699	0,5%	4 771
Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	C34	7 684	0,5%	7 801
Zaawansowany rak nerkowokomórkowy po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	C64	742	1,5%	776
Pierwsza linia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	C64	699	1,5%	731
Nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	C81	59	-0,7%	58
Nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32	180	1,2%	187
Nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	C65, C66, C67, C68	2 190	2,2%	2 335
Zaawansowany nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	C15	-	-	■



Populacja docelowa pozostaje zgodna z populacją określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Opdivo® [5]. Poszczególne zapisy projektowanego programu lekowego mogą wpłynąć na zmniejszenie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia.

Liczbę zachorowań na raka przełyku w latach 1999-2018 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [15] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Zachorowania na raka przełyku (ICD-10 C15) w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN [15]

Rok	Zachorowania łącznie
1999	1 269
2000	1 263
2001	1 251
2002	1 289
2003	1 300
2004	1 365
2005	1 261
2006	1 224
2007	1 253
2008	1 138
2009	1 275
2010	1 172
2011	1 273
2012	1 421
2013	1 348
2014	1 345
2015	1 411
2016	1 489
2017	1 403
2018	1 468

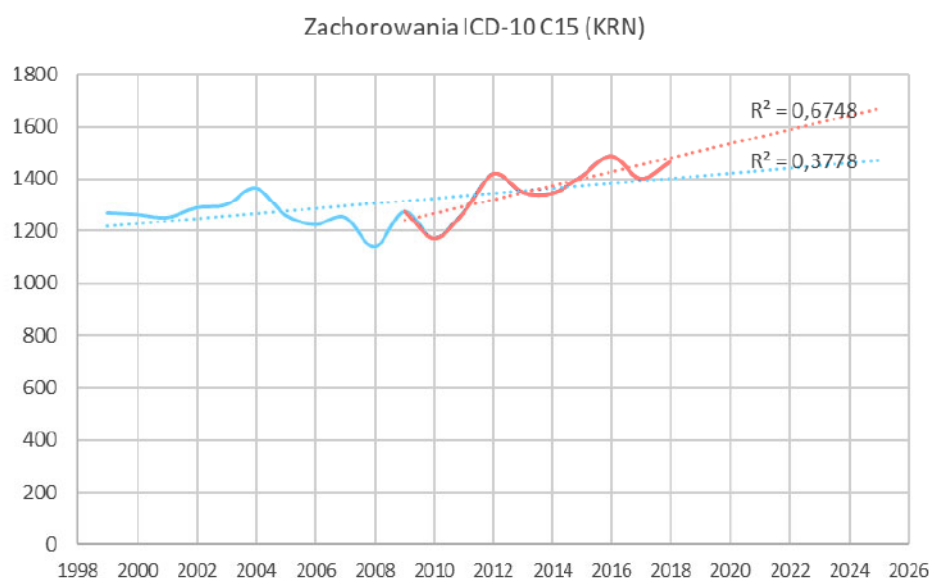
W celu ekstrapolacji dostępnych danych na lata objęte horyzontem czasowym analizy, wyznaczono dwie linie trendu, których współczynniki kierunkowe obliczono na podstawie danych z lat 1999-2018 oraz 2009-2018 (ostatnich 10 lat z dostępnymi danymi).



Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10 C15) w latach 2019-2024.

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny (prognoza na podstawie lat 1999-2018)	Wariant maksymalny (prognoza na podstawie lat 2009-2018)
2019	█	█	█
2020	█	█	█
2021	█	█	█
2022	█	█	█
2023	█	█	█
2024	█	█	█

Wykres 1. Zapadalność na raka przełyku w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2017-2024



W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniu Advisory Board [20]. W tabeli poniżej zaprezentowano odsetki wykorzystane w kolejnych etapach oszacowania odniesione do liczby 1 500 nowo zdiagnozowanych pacjentów rocznie.

Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej - parametry

Populacja	Liczba nowych przypadków / rok	Odsetek pacjentów
Rak przełyku	1 500	-
Płaskonabłonkowy	█	█
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy	█	█

Populacja	Liczba nowych przypadków / rok	Odsetek pacjentów
Pierwsza linia chemioterapii paliatywnej: fluoropirymidyna + pochodne platyny	■	■
<b>Druga linia chemioterapii paliatywnej</b>	■	■
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■	■

W kolejnej tabeli odsetki podane przez ekspertów klinicznych odniesiono do liczby nowych przypadków raka przełyku w latach 2021-2024, oszacowanych w oparciu o prognozę na podstawie danych KRN.

Tabela 8. Oszacowanie populacji docelowej

Populacja	Liczba nowych przypadków / rok			
	2021	2022	2023	2024
Rak przełyku	■	■	■	■
Płaskonabłonkowy	■	■	■	■
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy	■	■	■	■
Pierwsza linia chemioterapii paliatywnej: fluoropirymidyna + pochodne platyny	■	■	■	■
<b>Druga linia chemioterapii paliatywnej</b>	■	■	■	■
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■	■	■	■

Wielkość populacji docelowej, wskazanej we wniosku, wynosi ■ pacjentów w latach 2021-2024.

Przeprowadzono również dodatkowe oszacowania wielkości populacji docelowej w oparciu o dane z literatury (rejstry pacjentów, badania retrospektywne oraz badania przeglądowe). Punkt wyjścia, podobnie jak w poprzednim oszacowaniu, stanowią dane KRN. Następnie wielkość populacji z rakiem przełyku ogółem jest korygowana w celu oszacowania grupy z typem płaskonabłonkowym – przedział odsetków zidentyfikowany w literaturze wynosi 60-90% [16, 9]. W kolejnym kroku podjęto próbę oszacowania odsetka pacjentów z chorobą zaawansowaną / przerzutową. Biorąc pod uwagę informacje o wielkości grupy zdiagnozowanej w stadium regionalnym (III) lub uogólnionym (IV) w Wielkiej Brytanii [4] oraz USA [22] (zakres 70-79% chorych), oraz fakt, że do analizowanej grupy kwalifikować się będzie prawdopodobnie większy procent chorych (wszystkie osoby zdiagnozowane w stadium regionalnym nieoperacyjnym i uogólnionym a także wznowy ze stadium lokalnego i regionalnego operacyjnego) w wariancie minimalnym przyjęto 70%, natomiast w maksymalnym 100% (założenie).

Odsetek pacjentów leczonych w drugiej linii terapii wśród chorych z zaawansowanym ESCC zaczerpnięto z publikacji Abraham 2020 [2], natomiast dodatkowe zawężenie populacji docelowej do grupy pacjentów leczonych aktywnie oszacowano na podstawie wyników posteru Jaffe 2019 [11]: w wariancie minimalnym przyjęto ■, natomiast w wariancie maksymalnym odsetek chorych otrzymujących leczenie aktywne (58%).

Wykorzystane źródła danych oraz wartości parametrów, na podstawie których wyznaczono wielkość populacji przedstawiono w tabeli:

Tabela 9. Oszacowanie populacji docelowej: dane z literatury - parametry

Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Odsetek pacjentów	Źródło danych	Odsetek pacjentów	Źródło danych
Rak przełyku, nowe przypadki /rok	100%	KRN [15]	100%	KRN [15]
Płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	60%	Markocka-Mączka 2015 [16]	90%	KRN [9]
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	70%	Patel [22]	100%	Założenie maksymalne
Pacjenci, którzy otrzymają drugą linię chemioterapii paliatywnej	23%	Abraham 2020 [2]	23%	Abraham 2020 [2]
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	49%	Jaffe 2019 [11]	58%	Jaffe 2019 [11]

W kolejnej tabeli parametry wykorzystane w szacowaniu populacji w oparciu o dane z literatury odniesiono do liczby nowych przypadków raka przełyku w latach 2021-2024, obliczonych w oparciu o prognozę na podstawie danych KRN.

Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej: dane z literatury

Populacja	Liczba nowych przypadków / rok			
	2021	2022	2023	2024
<b>Wariant minimalny</b>				
Rak przełyku, nowe przypadki /rok	■	■	■	■
Płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	■	■	■	■
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	■	■	■	■
<b>Pacjenci, którzy otrzymają drugą linię chemioterapii paliatywnej</b>	■	■	■	■
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■	■	■	■
<b>Wariant maksymalny</b>				
Rak przełyku, nowe przypadki /rok	■	■	■	■
Płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	■	■	■	■
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy płaskonabłonkowy rak przełyku [%]	■	■	■	■
<b>Pacjenci, którzy otrzymają drugą linię chemioterapii paliatywnej</b>	■	■	■	■
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■	■	■	■

Wielkość populacji docelowej, oszacowanej w oparciu o dane z literatury, wynosi [redacted] pacjentów w latach 2021-2024.

Oszacowania wielkości populacji docelowej w oparciu o dane z literatury przyjęto w wariantach analizy wiążliwości.

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

Zgodnie ze Sprawozdaniem z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2020 [18], liczba pacjentów (indywidualne numery PESEL) leczonych niwolumabem w poszczególnych programach lekowych wyniosła:

Tabela 11. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Program lekowy	Liczba osób objętych programem
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),	930
Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),	446
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,	243
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),	731
Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)	47

Łączna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rok 2020, najbardziej aktualne dane) wynosi **2 397** pacjentów.

### 2.2.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – zestawienie końcowe

Tabela 12 przedstawia zestawienie oszacowań liczebności populacji:

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

Tabela 12. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

A. Liczebność populacji pacjentów, u których terapia niwolumabem może być zastosowana	B. Liczebność populacji pacjentów wskazanej we wniosku o objęcie refundacją (projektowy program lekowy)	C. Liczebność populacji pacjentów, w której terapia niwolumabem jest obecnie stosowana
[redacted] (rok 2021)	[redacted] (lata 2021-2024)	2 397 (rok 2020)



Wykres 2. Udziały w rynku: scenariusz istniejący



### 2.3.2. Przejęcie rynku

Wielkość przejęcia rynku w scenariuszu zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej przez terapię niwolumabem oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego [13], przyjmując średnią z odpowiedzi pięciu ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wielkości przejęcia rynku, wyznaczone w oparciu o minimalny i maksymalny poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów. Podczas spotkania AdvisoryBoard [20] eksperci kliniczni dokonali walidacji wyników badania ankietowego, akceptując wyniki badania ankietowego.

Tabela 14. Prognozowana wielkość przejęcia rynku przez terapię niwolumabem

Parametr	Wielkość przejęcia rynku [%]
Przejęcie rynku: wartość średnia	██████████
Przejęcie rynku: wartość minimalna	██████████
Przejęcie rynku: wartość maksymalna	██████████

Przyjmując wskazany w badaniu ankietowym [13] odsetek pacjentów leczonych niwolumabem, założono, że wyznacza on docelowy poziom udziałów w rynku (tj. stan osiągnięcia równowagi rynkowej), ██████████



Wykres 3. Udziały w rynku: scenariusz istniejący



## 2.4. Średni czas terapii

Średnią długość leczenia poszczególnymi interwencjami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet przyjęto na podstawie wyników modelu ekonomicznego [27]. Średni czas terapii wyznaczony w oparciu o przebieg krzywej czasu trwania leczenia (ang. *duration of treatment*) wynosi:



W oparciu o częstotliwości dawkowania poszczególnych substancji czynnych przedstawione w rozdziałach 2.5.1 oraz 2.5.2 oszacowano całkowite liczby dawek przypadające na terapię poszczególnymi interwencjami:

Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „nowy”

Schemat leczenia	Średni czas leczenia [dni]	Całkowita liczba podań/terapię
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Schemat leczenia	Średni czas leczenia [dni]	Całkowita liczba podań/terapię

## 2.5. Koszty

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

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

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

### 2.5.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [21] 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.

Tabela 17. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083

[Redacted content]

Dawkowanie niwolumabu, zgodnie z protokołem badania ATTRACTION-3 [12] 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 [12] podano jedynie mediany RDI).

**Tabela 19. Dawkowanie niwolumabu**

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Średnia RDI	[Redacted]	[Redacted]
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	95,42%	[Redacted]	[Redacted]

### 2.5.2. Koszty chemioterapii

Paklitaxel, karboplatyna i metotreksat nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku [21].

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 [21]:

- Paklitaxel i karboplatyna są refundowane 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 (paklitaxel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (załączniki C.47 oraz C.6);
- Metotreksat nie jest refundowany we wskazaniu ICD-10 C15. (załącznik C.41.).

W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono kosztów paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu. Założono, że są one podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.).

Koszty jednostkowe irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu [Redacted] oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [17]:

**Tabela 20. Koszty jednostkowe chemioterapii**

Substancja czynna	Kosz jednostkowy / mg [PLN]
Irynotekan	0,355
Fluorouracyl	0,014
Cisplatyna	0,521
Paklitaksel	0,000
Karboplatyna	0,000
Metotreksat	0,000

Dawkowanie chemioterapii przedstawiono w kolejnej tabeli. Wykorzystano następujące źródła danych:

- Paklitaksel - zgodnie z protokołem badania ATTRACTION-3 [12],
- Irynotekan- zgodnie z protokołem badania ESCORT [10],
- Paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną – na podstawie badania deMan [8],
- Cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem – w oparciu o Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [23], zgodnie ze schematem FUP stosowanym w leczeniu paliatywnym raka żołądka (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), Wielkość dawki ustalono w oparciu o środek przedziału rekomendowanego przez Zalecenia, tj. 875 mg/m<sup>2</sup>/dobę dla fluorouracylu (750–1000 mg/m<sup>2</sup>/dobę) oraz 87,5 mg/m<sup>2</sup> dla cisplatyny (75–100 mg/m<sup>2</sup>).
- Fluorouracyl w monoterapii – założono identyczne dawkowanie substancji jak w schemacie skojarzonym z cisplatyną,
- Metotreksat - na podstawie publikacji Kowalczyk 2017 [14].


W tabeli poniżej, uwzględniając dawkowanie poszczególnych substancji, ich koszt jednostkowy oraz średnią względną intensywność dawki oszacowano koszt przypadający na podanie leków. W obliczeniach przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów wynoszącą 1,8 m<sup>2</sup>.

**Tabela 21. Dawkowanie chemioterapii i kalkulacja kosztu substancji czynnych przypadającego na jedno podanie**

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Średnia RDI <sup>1</sup>	Koszt/podanie [PLN]
Paklitaksel	100 mg/m <sup>2</sup>	1 / tydzień przez 6 tygodni + 1 tydzień przerwy		0,00
Irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup>	1 / 2 tygodnie		

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Średnia RDI <sup>1</sup>	Koszt/podanie [PLN]
Paklitaksel (w skojarzeniu z karboplatiną)	100 mg/m <sup>2</sup>	1 / tydzień; 6 cykli + 1 / 3 tygodnie	■	0,00
Karboplatyna (w skojarzeniu z paklitakselem)	AUC4	1 / tydzień; 6 cykli + 1 / 3 tygodnie	■	0,00
Cisplatyna (w skojarzeniu z fluorouracylem)	87,5 mg/m <sup>2</sup>	1 / 4 tygodnie	■	■
Fluorouracyl (w skojarzeniu z cisplatiną oraz w monoterapii)	875 mg/m <sup>2</sup>	5 dni wlew ciągły / 4 tygodnie	■	■
Metotreksat	25 mg/m <sup>2</sup>	1 / tydzień	■	0,00

### 2.5.3. 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)* [30]. W analizie przyjęto, że monoterapia niwolumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 22. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[30]

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

### 2.5.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Ponieważ paklitaksel, karboplatyna i metotreksat 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* [32].

W celu obliczenia kosztów hospitalizacji związanej z podaniem paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu:

- Oszacowano odsetki pacjentów ≥65 roku życia oraz <65 roku życia, w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów z badania ATTRACTION-3 [12] (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 paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu została przedstawiona w tabeli:

Tabela 23. Koszty podania leków w chemioterapii nierefundowanych w leczeniu raka przełyku

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Grupa JGP <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt (pobyt <3 dni) [PLN] <sup>2</sup>	Odsetek pacjentów <sup>3</sup>	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%	

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu grup* [32];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

<sup>3</sup> na podstawie badania ATTRACTION-3 [12]

Irynotekan, fluorouracyl i cisplatyna są finansowane przez płatnika publicznego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej chemioterapii. 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* [29]. W przypadku irynotekanu i 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). Wszystkie leki są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A*) [29].

Tabela 24. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii po progresji choroby

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt [PLN] <sup>2</sup>	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	Irynotekan, cisplatyna
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	2 283,79 (3x557,02 + 501,32)	2 283,79	fluorouracyl

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [29];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

### 2.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną [24] wymagane są następujące badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem:

- ████████████████████
- ██
- ████████████████████
- ██
- ██
- ██
- ██
- ██









## 2.5.7. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano poprzez przemnożenie kosztu jednostkowego każdego zdarzenia niepożądanego przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o wyniki badań: ATTRACTION-3 [12] (niwolumab, paklitaksel w monoterapii), ESCORT [10] (iryrotekan) oraz deMan 2019 [8] (skojarzenie karboplatyny z paklitakselem).

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 w wykorzystanych badaniach klinicznych.

Tabela 30. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia III lub IV

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Niwolumab	Paklitaksel*	Iryrotekan**	Karboplatyna+paklitaksel
Anemia	1,9%	11,9%	5,0%	10,1%
Leukopenia	0,0%	8,4%	-	30,8%
Neutropenia/ Zmniejszona liczba neutrofilów	0,5%	37,1%	15,0%	66,9%
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,5%	16,1%	16,8%	-
Trombocytopenia	-	-	-	13,0%

\* data-on-file z badania ATTRACTION-3 (wykorzystane w modelu ekonomicznym); w publikacji Kato 2019 [12] zaprezentowano zbiorcze dane dla ramienia chemioterapii

\*\* jak dla ramienia chemioterapii z badania ESCORT [10] (iryrotekan lub docetaksel – wybór badacza)

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 zostaną rozliczone w ramach jednej z wyżej wymienionych grup.

Tabela 31. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Grupa JGP <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt [PLN] <sup>2</sup>	Odsetek pacjentów <sup>3</sup>	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%	

<sup>1</sup> na podstawie *Katalogu grup* [32];

<sup>2</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

<sup>3</sup> na podstawie badania ATTRACTION-3 [12]

## 2.6. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 2.6.1. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych

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

Tabela 32. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie drugiej linii w kolejnych latach

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Całkowita liczba pacjentów	1	1	1	1	1	1
Interwencja 1	1	1	1	1	1	1
Interwencja 2	1	1	1	1	1	1
Interwencja 3	1	1	1	1	1	1
Interwencja 4	1	1	1	1	1	1
Interwencja 5	1	1	1	1	1	1
Interwencja 6	1	1	1	1	1	1
Interwencja 7	1	1	1	1	1	1
Interwencja 8	1	1	1	1	1	1
Interwencja 9	1	1	1	1	1	1
Interwencja 10	1	1	1	1	1	1
Interwencja 11	1	1	1	1	1	1
Interwencja 12	1	1	1	1	1	1
Interwencja 13	1	1	1	1	1	1
Interwencja 14	1	1	1	1	1	1
Interwencja 15	1	1	1	1	1	1
Interwencja 16	1	1	1	1	1	1
Interwencja 17	1	1	1	1	1	1
Interwencja 18	1	1	1	1	1	1
Interwencja 19	1	1	1	1	1	1
Interwencja 20	1	1	1	1	1	1

### 2.6.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku

Na podstawie publicznie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (komunikaty DGL, Sprawozdanie z działalności NFZ, Statystyki NFZ) nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wydatków jakie płatnik publiczny ponosi aktualnie na leczenie drugiej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. W związku z powyższym zaprezentowano wyniki bieżącej analizy dla roku 2021, przyjmując założenia scenariusza istniejącego.

[REDACTED]

### 2.6.3. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Oszacowano całkowite wydatki związane z leczeniem drugiej linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, w scenariuszach bez i z refundacją niwolumabu, a także wielkość wydatków inkrementalnych, wyznaczających różnicę kosztów spowodowaną wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 33. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	2022	2023	2024
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS



Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztów zostały przedstawione w kolejnych tabelach oraz na wykresach.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS

Koszty	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	1 284 827	1 300 259	1 315 692
Monitorowanie terapii	89 643	90 720	91 797
Leczenie zdarzeń niepożądanych	235 315	238 142	240 968
<b>Scenariusz nowy</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty inkrementalne</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS



Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS

Koszty	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	1 284 827	1 300 259	1 315 692
Monitorowanie terapii	89 643	90 720	91 797
Leczenie zdarzeń niepożądanych	235 315	238 142	240 968
<b>Scenariusz nowy</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS



W kolejnych tabelach zaprezentowano wyniki analizy w podziale na uwzględnione schematy leczenia.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant z uwzględnieniem RSS

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
XXXXXXXXXX	1	1	1
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	1	1	1
<b>Scenariusz nowy</b>			
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	1	1	1
<b>Koszt inkrementalny</b>			
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX	1	1	1



Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant bez uwzględnienia RSS

Interwencja	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
<b>Koszt inkrementalny</b>			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

#### 2.6.4. Analiza wrażliwości

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

Tabela 39. Warianty testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1	Wielkość populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów		Wariant minimalny
2			Wariant maksymalny
3	Oszacowanie populacji docelowej		Parametry, na podstawie których oszacowano alternatywne wielkości populacji docelowej zostały zaprezentowane w rozdziale 2.2.2
4			
5	Udziały w rynku niwolumabu		Wariant minimalny, w którym docelowy poziom udziałów w rynku niwolumabu wyznaczono w oparciu o minimalny poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym
6			Wariant maksymalny, w którym docelowy poziom udziałów w rynku niwolumabu wyznaczono w oparciu o maksymalny poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym
7	Zakres przejęcia rynku przez niwolumab		
8	Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumabu		Przyjęto szybsze bądź wolniejsze tempo wchodzenia nowych pacjentów do programu lekowego (otrzymujących niwolumab) w stosunku do analizy podstawowej
9		18 miesięcy	
10	RDI	Tabela 19, Tabela 21	100% W ramach analizy wrażliwości przyjęto poziom względnej intensywności dawki równy 100%, tj. zużycie zasobów odpowiadające protokołom stosowania poszczególnych interwencji (sytuacja taka nie uwzględniła mn. redukcji dawek czy wstrzymania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych)
11	Scenariusz minimalny	-	Kombinacja wariantów 1, 5, 7 oraz 9
12	Scenariusz maksymalny	-	Kombinacja wariantów 2, 6, 8, oraz 10

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



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

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Całkowite wydatki płatnika publicznego na nivolumab [PLN]		
	2022	2023	2024	2022	2023	2024	2022	2023	2024
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Zapadalność ESCC: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Zapadalność ESCC: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie literatury: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie literatury: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku wyłącznie od chemioterapii	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Docelowy poziom udziałów w ryku: po 6 miesiącach	████	████	████	████	████	████	████	████	████



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
Docelowy poziom udziałów w ryku: po 18 miesiącach	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
RDI=100%	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz minimalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz maksymalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości, w których testowano zmiany pojedynczych parametrów, największą różnicę inkrementalnych wydatków płatnika publicznego otrzymano w scenariuszu, w którym oszacowano populację docelową na podstawie danych z literatury (rejestry pacjentów, badania retrospektywne oraz badania przeglądowe), przyjmując maksymalną wartość parametrów wyznaczających wielkość tej grupy, jednakże założenia przyjęte w tym wariancie cechuje duży stopień niepewności (podobnie jak wariant zakładający minimalną wartość parametrów wyznaczających wielkość tej grupy).

Wyznaczenie docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumabu w oparciu o minimalny oraz maksymalny poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym powoduje odpowiednio spadek oraz wzrost wielkości inkrementalnych wydatków płatnika publicznego o około █████.

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

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Zapadalność ESCC: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████



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	
Zapadalność ESCC: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie literatury: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie literatury: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku: minimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku: maksimum	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Przejęcie rynku wyłącznie od chemioterapii	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Docelowy poziom udziałów w ryku: po 6 miesiącach	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Docelowy poziom udziałów w ryku: po 18 miesiącach	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
RDI=100%	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz minimalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████



Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Całkowite wydatki płatnika publicznego na nivolumab [PLN]	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023	2022	2023
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

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

Zgodnie z wytycznymi HTA [26] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [24] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Opdivo® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

### 2.6.6. Dyskusja, ograniczenia analizy wpływu na budżet, wnioski

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®) w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC).

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

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

- scenariusz istniejący: w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej;
- scenariusz nowy: wprowadzone zostanie finansowanie terapii niwolumabem w ramach programu lekowego; finansowanie terapii skojarzonej wpłynie na praktykę kliniczną, zmianie ulegną również udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych obecnie w drugiej linii leczenia.

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

Średni czas leczenia poszczególnymi interwencjami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej, w oparciu o przebieg krzywych czasu trwania leczenia dla niwolumabu oraz chemioterapii w modelu ekonomicznym [27].

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniu Advisory Board [20]. Dodatkowo przeprowadzono również alternatywne kalkulacje wielkości docelowej grupy chorych w oparciu o dane pochodzące z literatury (rejstry pacjentów, badania retrospektywne oraz badania przeglądowe), jednakże założenia przyjęte w tych wariantach cechuje duży stopień niepewności, gdyż wykorzystują one dane z różnych źródeł, nie zawsze odnoszące się do podobnych warunków dla opisywanej praktyki klinicznej. Dane te pochodzą w większości z publikacji zagranicznych, co zmniejsza ich wiarygodność co do zastosowania w warunkach polskich.

Eksperti kliniczni uczestniczący w spotkaniu Advisory Board [20] zapoznali się z projektem wnioskowanego programu lekowego, co pozwoliło w ich oszacowaniach uwzględnić kryteria kwalifikacji i wyłączenia z udziału w programie, wpływające na realną wielkość populacji docelowej. Podsumowując, oszacowanie przeprowadzone w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych jest najbardziej wiarygodne w kontekście projektowanego programu lekowego dla polskich warunków klinicznych.

Udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu drugiej linii zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w Polsce oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, w którym udział wzięło siedmiu ekspertów klinicznych [13].

Udziały w rynku przyjęte w analizie cechuje pewien stopień niepewności, związany z brakiem terapii, która w obecnych warunkach zapewniałaby zadawalające wyniki i korzystnie wpływałaby na rokowania pacjentów. Stąd możliwość stosowania odmiennych standardów leczenia w różnych ośrodkach. Polska praktyka kliniczna pozostaje pod tym względem zbieżna z praktyką kliniczną na świecie. Wyniki retrospektywnego badania nieinterwencyjnego Jaffe 2019 [11] przeprowadzonego w grupie 1 049 pacjentów z ESCC w 11 krajach (Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Hiszpania, Włochy, USA, Kanada, Chiny, Japonia, Korea Południowa, Tajwan) wskazują, że w drugiej linii leczenia, którą otrzymało 387 chorych, 58% pacjentów było leczonych systemowo, z czego 32% z nich monoterapią taksanem, 12% terapią skojarzoną z udziałem taksanu, 16% monoterapią inną substancją niż taksan oraz 13% terapią skojarzoną bez udziału taksanu.

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



Przeprowadzono analizę wrażliwości. Dla wariantów, w których testowano zmiany pojedynczych parametrów, największą różnicę inkrementalnych wydatków płatnika publicznego otrzymanow scenariuszu z oszacowaniem populacji docelowej na podstawie danych z literatury, przyjmując maksymalną wartość parametrów wyznaczających wielkość tej grupy (jak wspomniano wcześniej, założenia dotyczące liczby pacjentów w tym wariantcie są mniej prawdopodobne, niż przyjęte w scenariuszu bazowym). Z kolei wyznaczenie docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumabu w oparciu o minimalny oraz maksymalny poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym spowodował odpowiednio spadek oraz wzrost wielkości inkrementalnych wydatków płatnika publicznego o około [REDACTED].

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

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

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



Uzyskanie finansowania z środków płatnika publicznego w nowym wskazaniu zmniejszy liczbę pacjentów leczonych paliatywnie.

Populacja pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku jest grupą, dla której lekarze obecnie dysponują bardzo ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi, polegającymi na podaniu chemioterapii (w monoterapii lub skojarzeniu), przy czym ze względu na toksyczność leczenia wielu pacjentów pozostaje bez terapii aktywnej. Rokowania pacjentów ze zdiagnozowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku pozostają złe, odsetek pięcioletnich przeżyć kształtuje się na poziomie 5% dla choroby rozsianej.

W leczeniu zaawansowanego ESCC istnieje potrzeba wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych, aby pacjenci otrzymali skuteczne leczenie, ponieważ obecne możliwości terapii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z innymi wskazaniami, są bardzo ograniczone ilościowo i niezadowalające ze względu na niską skuteczność.

Wraz z możliwością finansowania z środków płatnika publicznego terapii niwolumabem lekarze uzyskują możliwość stosowania nowego schematu leczenia, dzięki zastosowaniu którego wydłużony zostaje czas przeżycia całkowitego w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem.

Przewidywane dodatkowe wydatki NFZ wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnego standardu leczenia.







## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	10
Tabela 2. Liczba nowych przypadków dla rozpoznań ICD-10 dla wskazań rejestracyjnych niwolumabu .....	13
Tabela 3. Oszacowanie populacji dla wskazania .....	13
Tabela 4. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	14
Tabela 5. Zachorowania na raka przełyku (ICD-10 C15) w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN [15].....	16
Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10 C15) w latach 2019-2024.....	17
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej - parametry .....	17
Tabela 8. Oszacowanie populacji docelowej.....	18
Tabela 9. Oszacowanie populacji docelowej: dane z literatury - parametry.....	19
Tabela 10. Oszacowanie populacji docelowej: dane z literatury .....	19
Tabela 11. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
Tabela 12. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	20
Tabela 13. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” .....	21
Tabela 14. Prognozowana wielkość przejęcia rynku przez terapię niwolumabem .....	22
Tabela 15. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” .....	23
Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „nowy” .....	24
Tabela 17. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab .....	25
Tabela 18. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS .....	26
Tabela 19. Dawkowanie niwolumabu .....	26
Tabela 20. Koszty jednostkowe chemioterapii .....	27
Tabela 21. Dawkowanie chemioterapii i kalkulacja kosztu substancji czynnych przypadającego na jedno podanie .....	27
Tabela 22. Koszty jednostkowe podania niwolumabu w programie lekowym .....	28
Tabela 23. Koszty podania leków w chemioterapii nierfundowanych w leczeniu raka przełyku .....	29
Tabela 24. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii po progresji choroby .....	29
Tabela 25. Badania wykonywane w ramach programu lekowego dla niwolumabu .....	30
Tabela 26. Koszt porad ambulatoryjnych w ramach których wykonywane są badania w ramach programu lekowego .....	31
Tabela 27. Koszt badania tomografii komputerowej .....	31
Tabela 28. Kalkulacja wielkości ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym .....	32
Tabela 29. Miesięczny koszt monitorowania w ramach chemioterapii .....	32
Tabela 30. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia III lub IV .....	33
Tabela 31. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych .....	33
Tabela 32. Zużycie zasobów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie drugiej linii w kolejnych latach.....	34
Tabela 33. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS.....	35
Tabela 34. Wpływ refundacji produktu leczniczego Opdivo® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS.....	36
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS.....	37

<b>Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS</b> .....	38
<b>Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant z uwzględnieniem RSS</b> .....	40
<b>Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na schematy leczenia – wariant bez uwzględnienia RSS</b> .....	41
<b>Tabela 39. Warianty testowane w analizie wrażliwości</b> .....	42
<b>Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka</b> .....	43
<b>Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka</b> .....	44
<b>Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków</b> .....	49
<b>Tabela 43. Udziały w rynku – parametry wejściowe w wariantach analizy wrażliwości</b> .....	51

## 5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Zapadalność na raka przełyku w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2017-2024.....	17
Wykres 2. Udziały w rynku: scenariusz istniejący .....	22
Wykres 3. Udziały w rynku: scenariusz istniejący .....	24
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSS.....	36
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS.....	37
<b>Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS.....</b>	<b>38</b>
<b>Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS .....</b>	<b>39</b>



## 6. PIŚMIENNICTWO

1. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. PLoS ONE 12(6):e0178420.
2. Abraham P. et. al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther (2020) 37:3392–3403
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0., Warszawa sierpień 2016.
4. Cancer Research UK Oesophageal cancer incidence statistics, <https://www.cancerresearchuk.org/>
5. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) data dostępu: 09.12.2019.
6. ██████████ 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 niepublikowana.
7. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
8. deMan F, van Eerden R, Oomen-de Hoop E et al Efficacy and Toxicity of Weekly Carboplatin and Paclitaxel as Induction or Palliative Treatment in Advanced Esophageal Cancer Patients. Cancers 2019, 11, 826.
9. <http://onkologia.org.pl/rak-przełyku-2/>
10. Huang J, Xu J, Chen Y et al Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020
11. Jaffe D. et. al. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization (HCRU) in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma in North America, Europe, and Asia, POSTER at ISPOR 2019; May 18-22; New Orleans
12. 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.
13. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii płaskonabłonkowego raka przełyku, badanie ankietowe, styczeń 2021.
14. Kowalczyk M, Piątek M, Imielska Zdunek D, Boratyn-Nowicka A. Oesophageal cancer — case report and literature review. Oncol Clin Pract 2017; 13: 30–33.
15. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
16. Markocka-Mączka K. et. al. Problemy radykalnego leczenia raka przełyku, Zdrowie i Dobrostan 1/2015
17. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r.
18. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2021.
19. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Kraków – marzec 2019.
20. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku. Spotkanie Ekspertów Advisory Board, 18 Marca 2021.
21. 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.
22. Patel N, Benipal B, Incidence of Esophageal Cancer in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. Cureus 10(12): e3709.

23. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, red. Potemski P, Polkowski W. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
24. Projekt programu lekowego Leczenie nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15) z zastosowaniem niwolumabu.
25. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
26. 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.
27. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2021.
28. 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.)
29. 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 chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
30. 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 lekowej [z późniejszymi zmianami].
31. 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].
32. 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 wysokospecjalistyczne  
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 wysokospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].