



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego
lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego
przełyku (ICD-10 C15)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.60.2021

Data ukończenia: 27 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Service
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRTH	chemioradioterapia
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
DoT	czas trwania terapii (ang. duration of treatment)
DTC	docetaksel
EAN	Europejski kod towarowy
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	kwestionariusz oceny jakości życia
ESCC, OSCC	płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HCOG-SG	Hellenic and Cypriot Oesophageal Cancer Study Group
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IRI	irynotekan
JGP	jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905)
LY	lata życia (ang. life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO, NIVO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-L1	białko programowanej śmierci-1
PD-L2	białko programowanej śmierci-2
PET-TK	Pozytrnowa Tomografia Emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PSM	partitioned survival model
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 2185 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 22.11.2021 r.
PLR.4500.788.2021.12.PBO,
PLR.4500.787.2021.12.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501: ██████████
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518: ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867 Irlandia

Wnioskodawca

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

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 22.11.2021 r., znak PLR.4500.788.2021.12.PBO, PLR.4500.787.2021.12.PBO (data wpływu do AOTMiT 22.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518,

w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.12.2021 r., znak OT.4231.60.2021.DPM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 30.12.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2021 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo (niwolumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.60.2021.DPM.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Kraków, grudzień 2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Opdivo, Zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518
Kod ATC	L01XC17 (Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	niwolumab (NIWO)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”
Dawkowanie	<p><u>Opdivo w monoterapii:</u> Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie a bo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> płaskonabłonkowy rak przełyku – zalecana dawka i czas infuzji: 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut.
Droga podania	podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne wielkości opakowań leku Opdivo (fiolka á 12 ml i fiolka á 24 ml)¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Opdivo]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2020 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> czerniak; leczenie uzupełniające czerniaka; niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP); złośliwy międzybłonniak płucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM); rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC); klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL); płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN); rak urotelialny; rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR)

¹ EMA Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/opdivo-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 13.01.2022 r.)

	<p>lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H);</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>plaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC) – lek Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami plaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny;</u> • leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC); • gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) wielokrotnie był przedmiotem oceny w AOTMiT, jednakże w innych wskazaniach niż aktualnie wnioskowane (nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu raka przełyku).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501: [redacted] • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1144.0, Niwolumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka plaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>1.1.5. [redacted]</p>

Określenie czasu leczenia w programie	
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	1.3.6.
Dawkowanie	
Badania przy kwalifikacji	1.4.
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	
Monitorowanie skuteczności leczenia	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”. Wnioskowana technologia miałaby być stosowana jako II linia leczenia pacjentów z ESCC, u których wcześniej zastosowano chemioterapię pierwszej linii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie. Byłaby to pierwsza opcja terapeutyczna, którą można zastosować we wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Opdivo ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku

Definicja

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe:

- > 8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku – oparzenie przełyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

[Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021]

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM).

[Mokrowiecka 2021]

Klasyfikacja

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny:— rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku.

[PTOK 2015]

Nowotwory złośliwe:

- rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak (90%)
- inne – mięsaki, rakowiak i chłoniaki (rzadko)

Nowotwory niezłośliwe – występują bardzo rzadko (<6%):

- nabłonkowe (brodawczaki, gruczołaki)
- mezenchymalne (mięśniaki, włókniaki, naczyniaki)
- pochodzące z tkanki nerwowej (nerwiaki, nerwiako-włókniaki)

Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Obraz kliniczny

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż. Zazwyczaj choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia (ok 75%), utrata masy ciała (ok 60%) i odynofagia (ok 20%), rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. Z czasem dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia. W stadium zaawansowanym można stwierdzić powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Virchowa), powiększenie wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej. U 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji lub raka in situ albo raka naciekającego krtani i/lub oskrzela.

[Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021]

Epidemiologia

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn.

[KRN, Bray 2020]

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok). Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

[Szczeklik 2021]

W 2019 roku w Polsce, rak przełyku stanowił 15. co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a 32. u kobiet, ponadto stanowił 11. przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet: 24.

Zapadalność

W 2018 roku, w Polsce na raka przełyku (ICD-10: C15) zachorowało 1 468 osób (1 161 mężczyzn i 307 kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard), w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

[KRN 2021, KRN 2020]

Rokowanie

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

[Mokrowiecka 2021]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii eksperta klinicznego

Ekspert		prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, zaawansowanym nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną	obecna liczba chorych w Polsce	„Wszyscy chorzy z rakiem przełyku: chorobowość ok. 2 000 (szacunek)”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 1 500/rok” (szacunki własne eksperta)
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej	„Ok. 100/rok” (szacunki własne eksperta)

Ekspert	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
	refundacją
Odsetek pacjentów z typem płaskonabłonkowym wśród całkowitej populacji chorych na raka przełyku w Polsce	„Ok. 75%. Odsetek ten zmniejsza się. W krajach zachodnich jest zbliżony do 50%.”
Odsetek pacjentów z rakiem w stadium zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym wśród grupy pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w Polsce	„Ok. 85-90%.”

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami), w tym u których w ramach chemioterapii zastosowano zarówno fluorouracyl, jak i cisplatynę lub karboplatynę w latach 2018-2020 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C15 (rozpoznanie główne lub współistniejące) [dane NFZ otrzymane z Wydziału Świadczeń AOTMiT]

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów		
	2018 r.	2019 r.	2020 r.
ICD-10: C15	4 972	8 089	7 531
ICD-10: C15 (chemioterapia: fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna)	894	879	539

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami), u których w latach 2020 roku zastosowano chemioterapię.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15, stosujących w ramach chemioterapii poszczególne terapie, na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2020
kapecytabina	19
karboplatyna	239
cisplatyna	388
docetaksel	52
doksorubicyna	12
epirubicyna	18
fluorouracyl	523
irinotekan	87
metotreksat	3
mitomicyna	2
paklitaksel	377

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;

- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- European School of Oncology (ESO): <https://www.eso.net/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27.12.2021 r. i 20.01.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: rak przełyku/(o)esophageal squamous cell cancer/carcinoma, nieoperacyjny płaskonabłonkowy rak przełyku/unresectable squamous cell (o)esophageal cancer, zaawansowany rak przełyku/advanced (o)esophageal cancer, nawracający rak przełyku/recurrent (o)esophageal cancer, przerzutowy rak przełyku / metastatic (o)esophageal cancer. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2015 roku (PTOK), europejskimi z 2016 roku (ESMO), amerykańskimi z 2021 roku (ASCO, NCCN), kanadyjskimi z 2021 roku (AHS 2021) oraz grecko-cypryjskimi z 2019 roku (HCOG-SG).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2015 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów układu pokarmowego</u></p> <p>W ramach chemioterapii paliatywnej chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.</p> <p><u>W raku płaskonabłonkowym w leczeniu drugiej linii</u> u chorych pozostających w dobrym stanie sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na CTH pierwszej linii, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu.</p> <p>Nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRTH (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CTH.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z rakiem przełyku</u></p> <p><u>Rak w stadium zaawansowanym/przerzutowym (M1)</u></p> <p>Można rozważyć zastosowanie różnych opcji leczenia paliatywnego (w zależności od sytuacji klinicznej).</p> <p>Brachyterapia może być najlepszym wyborem, bowiem nawet po zastosowaniu radioterapii z pól zewnętrznych zapewnia lepszą długoterminową kontrolę dysfagii oraz mniejszą liczbę powikłań niż w przypadku implantacji metalowego stentu [I, B].</p> <p>W wybranej grupie chorych (w szczególności z rozpoznaniem raka gruczołowego oraz w dobrym stanie sprawności) zaleca się paliatywną chemioterapię [III, B]. Nowsze schematy terapii, oparte na skojarzeniu oksaliplatyny/fluoropirymidyny stanowią alternatywę do klasycznego schematu chemioterapii, zawierającego cisplatinę oraz 5-fluorouracyl (5-FU). Infuzja 5-FU może zostać zastąpiona kapecytabiną (jeśli połączycie tabletki nie stanowi zagrożenia dla pacjenta). Taksany są zalecane w kombinacjach w pierwszej linii lub w monoterapii w drugiej linii.</p> <p>Wartość chemioterapii paliatywnej w przypadku raka płaskonabłonkowego jest słabiej udowodniona niż w gruczolakoraku. Schematy oparte na cisplatinie w porównaniu do monoterapii wiążą się z lepszym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, lecz nie przynoszą dodatkowych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, dlatego w takich przypadkach należy rozważyć także najlepsze postępowanie wspierające (best supportive care – BSC) lub paliatywną monochemioterapię [II, B].</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanaliz takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p>
<p>HCOG-SG 2019 (Grecja, Cypr)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z rakiem przełyku</u></p> <p><u>Leczenie choroby przerzutowej – nie wyodrębniono linii leczenia</u></p> <p>Pomimo, że rak płaskonabłonkowy stanowi niewielki odsetek pacjentów włączonych do większości badań klinicznych, histologiczny podtyp nie wydaje się odgrywać większej roli w odpowiedzi lub czasie przeżycia u pacjentów. W rezultacie zalecane schematy leczenia systemowego dla zaawansowanego płaskonabłonkowego czy gruczolowego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego można stosować zamiennie.</p> <p>Schematy dwulekowe są preferowane u pacjentów z chorobą zaawansowaną ze względu na niższą toksyczność, podczas gdy schematy cytotoksyczne trójlekowe powinny być zarezerwowane dla pacjentów w dobrym stanie sprawności i częstym dostępie do oceny toksyczności. Chemioterapia oparta na cisplatynie i 5FU jest najbardziej powszechną terapią dwulekową, z odsetkiem odpowiedzi równym 25-50%. Połączenie leukoworyny, fluorouracylu i oksaliplatyny (FLO) wykazało znacznie mniejszą toksyczność i wyższą medianę PFS (5,8 vs 3,9 mies.) w porównaniu z leukoworyną, fluorouracylem i cisplatyną (FLP) – na podstawie badania III fazy, obejmującego pacjentów z przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.</p> <p>Badanie REAL-2 z udziałem terapii trójlekowych zawierających antracykliny, porównujące oksaliplatynę z cisplatyną i kapecytabinę z fluorouracylem wykazało, że kapecytabina i oksaliplatyna są tak samo skuteczne jak fluorouracyl i cisplatyna u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym gruczolowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Inne dostępne schematy leczenia obejmują paklitaksel ze związkami platyny, docetaksel z cisplatyną, 5FU z irynotekaniem, ECF i modyfikacje ECF oraz DCF.</p> <p>Chemioterapia jednolekowa ma bardzo niski wskaźnik odpowiedzi (15%) i brak korzyści w zakresie przeżycia.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>U wybranych pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przełyku, niezależnie od histologii można zastosować cytotoksyczną chemioterapię, w celu łagodzenia objawów, poprawy jakości życia i wydłużenia przeżycia (III, B, 97%)</p> <p>Schematy leczenia powinny być wybierane na podstawie stanu sprawności, chorób współistniejących i profilu toksyczności leczenia (A, 100%)</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku z przerzutowym rakiem przełyku i niskim stanem sprawności można leczyć monoterapią (III, B, 89%)</p> <p><u>U pacjentów z nieoperacyjnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku</u> terapia paliatywna zapewni złagodzenie objawów, a także może wydłużyć życie oraz poprawić stan odżywienia i ogólną jakość życia. Dysfagia jest jednym z najczęstszych objawów u pacjentów z rakiem przełyku. Metody paliatywne do łagodzenia dysfagii obejmują terapie endoskopowe, radioterapię, brachyterapię, chemioterapię lub zabieg chirurgiczny.</p> <p>Korzystne może być również połączenie RT z CT do łagodzenia objawów (poprawa dysfagii u 60–80% pacjentów. Jednak paliatywna chemioterapia na bazie platyny i 5-FU w połączeniu z krótkimi cyklami RT wykazała niewielką, nieistotną statystycznie ulgę w dysfagii w porównaniu z samą RT, ale kosztem zwiększonej toksyczności (randomizowane badanie TROG 03.01).</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Pacjentom z zaawansowanym objawowym rakiem przełyku należy zaproponować krótki kurs paliatywnej radioterapii. W ramach wspomagania żywieniowego rekomendowane jest stosowanie przetoki do karmienia (III, B, 91%)</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym objawowym rakiem przełyku i dobrym stanem sprawności, można rozważyć paliatywną chemoradioterapię. W ramach wspomagania żywieniowego można zaoferować przetokę do karmienia lub stent w celu natychmiastowego złagodzenia dysfagii (II, B, 94%).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p> <p><u>Stopień konsensusu w % wśród głosujących</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2021 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka przełyku i połączenie przełykowo-żołądkowego</u></p> <p>Rak płaskonabłonkowy: nieoperacyjny lokalnie zaawansowany, nawracający lub przerzutowy</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub wynik w skali ECOG ≤ 2: terapia systemowa lub/i terapia paliatywna/BSC, leczenie paliatywne uzależnione od stanu sprawności: <p>Terapia systemowa w II lub kolejnej linii:</p> <p>Preferowane schematy terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab (kategoria 1) pembrolizumab – poziom ekspresji PD-L1 według CPS ≥ 10 (kategoria 1) docetaksel (kategoria 1) paklitaksel (kategoria 1) irynotekan (kategoria 1) fluorouracyl i irynotekan <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> irynotekan i cisplatyna docetaksel i irynotekan (kategoria 2B) <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej</p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>
<p>ASCO 2021 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące immunoterapii w lokalnie zaawansowanym raku przełyku – aktualizacja wytycznych ASCO 2020 w zakresie leczenia pacjentów z chorobą resztkową po resekcji i CRT</u></p> <p>ASCO zwrócił uwagę, że w wytycznych ASCO 2020 nie było zaleceń dotyczących dalszego leczenia pacjentów z chorobą resztkową po resekcji i CRT (dotychczasowy standard opieki to monitoring – surveillance). Aktualizacja dotyczy zastosowania niwolumabu w związku z pojawieniem się nowych danych z badania CheckMate577 (badanie RCT III fazy), w którym wykazano znaczną poprawę PFS w ramieniu niwolumabu w porównaniu do placebo.</p> <p>Niwolumab jest zalecany pacjentom ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1, z chorobą resztkową co najmniej ypT1 lub ypN1.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> silna.</p>
<p>AHS 2021 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego</u></p> <p>Przerzutowy rak płaskonabłonkowy – leczenie w drugiej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab jest wymieniany w odniesieniu do badania Attraction-3, jednak wspomniano, że nie jest on dostępny na liście: Alberta CancerCare Drug Benefit List. Chemioterapia oparta na taksanach jest rozsądną opcją leczenia i jest dostępna za pośrednictwem Alberta CancerCare Drug Benefit List. <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> nie wskazano</p>

Skróty: 5FU – 5-fluorouracyl; AHS - Alberta Health Service; ASCO – American Society of Clinical Oncology; CTH – chemioterapia; CRT(H) – chemoradioterapia; DCF – docetaksel-cisplatyna-fluorouracyl; ECF – epirubicyna-cisplatyna-fluorouracyl; ECX – epirubicyna-cisplatyna-kapecytabina; EOX – epirubicyna-oksaliplatyna-kapecytabina; ESMO – European Society for Medical Oncology; FLO – leukoworyny-fluorouracyl-oksaliplatyna; FLP – leukoworyna- fluorouracyl-cisplatyna; HCOG SG – Hellenic and Cypriot Oesophageal Cancer Study Group; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

W wyborze leczenia nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku należy uwzględnić typ histologiczny, stan sprawności, choroby towarzyszące i spodziewaną toksyczność leczenia. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej chemioterapii są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu drugiej linii nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy monoterapia taksanami, takimi jak docetaksel oraz paklitaksel (PTOK 2015, ESMO 2016, NCCN 2021, AHS 2021), jak również irynotekan (PTOK 2015, NCCN 2021).

Niwolumab, jako opcja terapeutyczna rekomendowana w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, wymieniony został w rekomendacjach amerykańskich (ASCO 2021), jako leczenie preferowane kategorii 1 (NCCN 2021), u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (ASCO 2021). NIWO jest także wymieniany w wytycznych kanadyjskich (AHS 2021) w odniesieniu do badania Attraction-3, lecz zwrócono uwagę, że nie jest on dostępny na liście: Alberta CancerCare Drug Benefit List.

Należy zwrócić uwagę, że niwolumab został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu 14 grudnia 2020 roku.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> „pochodne platyny z/bez fluoropirymidyny”: „1-sza linia leczenia (odsetek?)” „Taksany w monoterapii”: „stosowana w praktyce w Polsce (odsetek?)”
Technologia najtańsza	nie wskazano
Technologia najskuteczniejsza	nie wskazano
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, w przypadku jej refundacji	nie wskazano
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Problemem jest niska skuteczność i toksyczność leczenia”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	„Immunoterapia wnioskowana w niniejszym dokumencie – poprawi sytuację pacjentów”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	nie wskazano
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	nie wskazano

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100 z 2021 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C15 są:

- w ramach katalogu chemioterapii: siarczan bleomycyny, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna.

Ponadto, w zawężonym wskazaniu (tj. ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4 i C15.5), w ramach chemioterapii refundowane są: karboplatyna i paklitaksel.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w roku 2020 u pacjentów z rozpoznaniem (głównym lub współistniejącym) ICD-10:C15 w ramach chemioterapii stosowano: kapecytabinę, karboplatynę, cisplatynę, docetaksel, doksorubicynę, epirubicynę, fluorouracyl, irynotekan, metotreksat, mitomycynę, paklitaksel. Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były ww. substancje.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>taksany (monoterapia): docetaksel lub paklitaksel</p> <p>irynotekan</p>	<p>„Monoterapia taksanami (paklitaksel, docetaksel) jest opcją terapeutyczną rekomendowaną, zarówno w polskich, jak również zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego. Taksany (docetaksel oraz paklitaksel) są wskazywana przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce w wnioskowanej populacji pacjentów z ESCC. Ponadto, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, badanie <i>ATTRACTION-3</i>, stanowi główne i wiarygodne źródło danych o efektywności klinicznej niwolumabu względem chemioterapii taksanami (docetaksel i paklitaksel) w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku.</p> <p>Podsumowując, jako technologię opcjonalną dla niwolumabu przyjęto monoterapię taksanami (paklitaksel oraz docetaksel).</p> <p>Ponadto, mając na uwadze polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, jak również obowiązujące w Polsce regulacje prawne, wskazujące na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych, adekwatnym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest również irynotekan. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia irynotekan jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.</p> <p>Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią eksperta medycznego).”</p>	<p>Wybór zaakceptowano.</p>

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w II linii leczenia raka przełyku do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy monoterapia taksanami, takimi jak docetaksel oraz paklitaksel, jak również irynotekan. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał, że w ocenianym wskazaniu aktualnie stosuje się terapię pochodnymi platyny z/bez fluoropirymidyny oraz taksanami. W związku z powyższym wybór komparatorów wnioskodawcy uznano za akceptowalny.

Należy zwrócić uwagę na niespójność analiz wnioskodawcy w zakresie uwzględnionych komparatorów: w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii wyłącznie z chemioterapią taksanami (tj. monoterapią docetaksem lub monoterapią paklitakselem), natomiast pominięto porównanie niwolumabu z irynotekaniem. Jako wyjaśnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał, iż „w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano 64 publikacje, z których żadna nie pozwala na pośrednie porównanie/zestawienie danych dla NIVO vs IRI w docelowej populacji pacjentów z ESCC”. Ponadto, w analizie wpływu na budżet uwzględniono przejmowanie rynku przez wnioskowaną technologię nie tylko,

Natomiast pominięto przejmowanie rynku docetakselu przez NIWO. W AWB wnioskodawcy przejmowanie rynku leków aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu określono wyłącznie na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę, którzy pomimo wskazania docetakselu wśród leków aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, nie oszacowali jego udziałów w rynku.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo (substancja czynna: niwolumab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (druga linia leczenia).”

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.”	„Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Brak uwag.
Interwencja	„Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) stosowany w monoterapii. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Opdivo we wskazaniu ESCC: • 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji.”		Brak uwag. Wskazany sposób dawkowania jest zgodny z treścią wnioskowanego programu lekowego oraz zapisami w ChPL Opdivo.
Komparatory	„I. Monoterapia taksanami (CHT): • Docetaksel (DTC) podawany dożylnie w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie lub; • Paklitaksel (PCT) dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni w dawce 100mg/m ² z następującą tygodniową przerwą pomiędzy cyklami leczenia. II. Irynotekan w monoterapii • Irynotekan (IRI) podawany dożylnie, zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach klinicznych i wytycznych/praktyce klinicznej w populacji docelowej (ESCC)– jeśli dane będą dostępne.”	„Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia”	Brak uwag (patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA).
Punkty końcowe	„ Skuteczność kliniczna: • Przeżycie całkowite (OS); • Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); • Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); • Czas trwania odpowiedzi (DOR); • Trwająca odpowiedź na leczenie; • Odsetek odpowiedzi na leczenie: - Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); - Odpowiedź całkowita (CR); - Odpowiedź częściowa (PR); - Stabilizacja choroby; - Progresja choroby (PD); - Inne; • Kontrola choroby; • Zastosowanie kolejnej terapii; • Jakość życia (EQ-5D-3L); • Czas do Jakość życia (EQ-5D-3L);pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.		Brak uwag. Wskazane w kryteriach włączenia oceniane punkty końcowe uwzględniają punkty końcowe wskazane przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, jako punkty istotne klinicznie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utraty pacjentów z badania/leczenia; • Działania niepożądane (ogółem, ciężkie); • Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; • Ekspozycja na badane leczenie.” 		
Typ badań	„Analiza główna efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne badania z randomizacją (RCT). Przegląd badań wtórnych: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; • profil bezpieczeństwa wg ChPL; • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC.” 	„Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia”	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • „Publ kacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); • Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej².” 		Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase oraz The Cochrane Library. Wskazano, że przeanalizowano bibliografię odnalezionych badań i opracowań wtórnych, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych (**komentarz analityka Agencji:** nie wskazano przeszukanych w tym zakresie źródeł), a także dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych na stronach: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano: 25.03.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca wskazał, iż „na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 2.12.2021 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

² Wnioskodawca wskazał, iż w przypadku analizy głównej: „w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy”, natomiast w przypadku analiz dodatkowych „(poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.”

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- **ATTRACTION-3** (badanie rejestracyjne dla NIWO stosowanego w leczeniu ESCC), bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIWO z monoterapią taksanami (DTC i PCT) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Badanie opisano w następujących publikacjach: Kato 2019 (publikacja główna), Pelosof 2020, Takahashi 2021 oraz w postaci posteru Chin 2021. Ponadto, wnioskodawca udostępnił niepublikowane dane dotyczące wyników badania ATTRACTION-3 dla dłuższego okresu obserwacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z drugim ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów, tj. irynotekanem. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił wyniki dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego w celu identyfikacji dowodów naukowych dla IRI o niższej wiarygodności (inne niż RCT), które umożliwiłyby pośrednie porównanie/zestawienie wyników efektywności klinicznej dla NIWO vs IRI w docelowej populacji pacjentów. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIWO vs IRI przez wspólną grupę referencyjną lub zestawienie danych bez dopasowania dla NIWO i IRI – w zidentyfikowanych badaniach dla IRI stosowanego w leczeniu ESCC, przedstawiano wyniki łączne dla IRI stosowanego w skojarzeniu z innymi substancjami (patrz też: rozdz. 3. i 10.6. w AKL wnioskodawcy).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badania ATTRACTION-1, które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz wyniki badania Lee 2020 dotyczącego oceny efektywności praktycznej NIWO.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ATTRACTION-3 NCT02569242 (Kato 2019) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> ONO Pharmaceutical Company, Bristol-Myers Squibb	Międzynarodowe (Dania, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania i USA), wielośrodkowe (90 ośrodków), randomizowane, otwarte badanie III fazy <ul style="list-style-type: none"> • zaślepienie: brak; • randomizacja: 1:1; • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: mediana: 17,6 mies. (dane niepublikowane: 36,04 mies.) - mediana leczenia: 2,6 mies. • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - NIWO: 240 mg co 2 tyg. w 30 minutowej infuzji (1 cykl wynosił 6 tyg.); - CHT: DTC lub PCT: <ul style="list-style-type: none"> DCT: dożylnie 75 mg/m² podawane co 3 tyg. (1 cykl wynosił 3 tyg.); PCT: dożylnie 100 mg/m² podawane raz w tyg. przez 6 tyg., z następującą tygodniową przerwą 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 20 lat; • nieoperacyjny rak przełyku, którego główna zmiana (obecna lub po uprzedniej resekcji) była umiejscowiona w odcinku szyjnym lub piersiowym przełyku (w tym w połączeniu przełykowo-żołądkowym) i została potwierdzona patologicznie, jako rak płaskonabłonkowy lub gruczolowo-płaskonabłonkowy; • oporność lub z brak tolerancji na chemioterapię opartą o fluoropirymidyny i pochodne platyny, stosowane w ramach pierwszej linii leczenia ESCC; • definicja choroby odpornej na leczenie obejmowała postępującą chorobę lub nawrót podczas poprzedniej chemioterapii (w tym chemioradioterapii) lub w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce; w ciągu 24 tygodni po ostatniej dawce, jeśli wystąpiła pełna odpowiedź podczas poprzedniej chemioterapii, co zostało potwierdzone przez dwie lub więcej kolejnych ocen zgodnie z definicją protokołu; lub w ciągu 24 tygodni od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego lub uzupełniającego związanego z radykalną resekcją; • potwierdzenie co najmniej jednej mierzalnej lub niemierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.; • stan sprawności ECOG: 0-1; • prawidłowe funkcjonowanie narządów; • możliwość pozyskania lub dostępu do analizowanej uprzednio próbki guza w celu określenia statusu PDL-1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • znaczne niedożywienie; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • przeżycie wolne od progresji (PFS); • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(1 cykl wynosił 7 tyg.). Redukcja dawki dla NIWO nie była dozwolona, możliwa była redukcja dawki DTC i PCT.	<ul style="list-style-type: none"> • mnogie pierwotne nowotwory, naciekanie guza na przylegające do niego narządy przełyku, śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, choroba autoimmunologiczna lub potwierdzone w historii lub nawracające choroby autoimmunologiczne, objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, neuropatia obwodowa 2 stopnia; • oporność na taksany; • wcześniejsza terapia NIWO lub inna systemowa terapia przeciwnowotworowa w kierunku komórek T lub systemowa terapia kortykosteroidami lub immunosupresantami lub radioterapia w ciągu 28 dni przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIWO: 210; • CHT: 209 (w tym: DTC: 65, PCT: 144) 	
Lee 2020 <u>Źródło finansowania:</u> <i>National R & D Program for Cancer Control</i>	Retrospektywne badanie jednoramienne <ul style="list-style-type: none"> • okres obserwacji: b.d. - kwalifikacja pacjentów: listopad 2017 r. – listopad 2019 r. - data odcięcia: 31.01.2020 r. • interwencje: NIWO: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg., stosowany w ramach ≥ 2 linii terapii. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • potwierdzony płaskonabłonkowy rak przełyku; • oporność lub nietolerancja na co najmniej 1 linię chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, platynach lub taksanach. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 58, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIWO w ramach II linii: 29 (50,0%), • NIWO w ramach III linii: 22 (37,9%), • NIWO w ramach $\geq IV$ linii: 7 (12,1%). 	<p><u>Wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.4.1. i 10.4.2. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 10.4.3. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane, natomiast badania jednoramienne oceniano według skali NICE.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook przeprowadzoną przez analityka Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
ATTRACTION-3	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniu ATTRACTION-3 na niskie, natomiast według analityków Agencji ryzyko błędu wynikającego z braku zaślepienia badaczy i uczestników należy uznać za wysokie, a ryzyko wynikające z braku zaślepienia oceny wyników – niejasne.

Badanie Lee 2020 oceniono na 4/8 pkt w skali NICE (punkty odjęto ze względu na fakt, iż badanie nie było wielośrodkowe, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8. w AKL wnioskodawcy):

- „Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Opdivo w porównaniu z irynotekaniem (IRI)

- Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami: DTC i PCT) z irynotekanem;
- Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla NIVO vs IRI.”
- „Wyniki badania head-to-head ATTRACTION-3 dla porównania NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT):
 - W dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 36,04 miesiąca (mediana), przedstawione zostały w oparciu o materiały nieopublikowane oraz poster konferencyjny–dane otrzymane od Zleceniodawcy;
 - Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania ATTRACTION-3 zdecydowaną większość, tj. 96% pacjentów zarówno w grupie NIVO oraz CHT stanowili Azjaci. Niemniej jednak specyfika choroby oraz stosowane leczenie ESCC, w populacji azjatyckiej i nieazjatyckiej potwierdzają możliwość uogólnienia wyników dla obu populacji. Analiza przeżycia pomiędzy populacją azjatycką i nieazjatycką z ESCC, uwzględniającą zbliżone pod względem charakterystyki populacje wykazała, że całkowity czas przeżycia był zbliżony w obu populacjach pacjentów. W opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (EMA) odnośnie terapii Opdivo w leczeniu pacjentów z ESCC uwzględniono informacje, iż w odniesieniu do europejskiej praktyki klinicznej istniała niepewność co do korzyści związanej z leczeniem niwolumabem w zakresie OS w populacji pacjentów rasy białej / nieazjatyckiej. Jednak na podstawie dodatkowych danych (w tym wyników badania oceniającego stosowanie niwolumabu w leczeniu adjuwantowym ESCC) można oczekiwać, że ta grupa pacjentów również odnosi korzyści ze stosowania niwolumabu. (...) Ponadto, w opinii ekspertów klinicznych (**komentarz analityka Agencji:** ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wnioskodawcę) uzyskane w badaniu ATTRACTION-3 wyniki można przełożyć na populację europejską.
 - Wyniki dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa w badaniu ATTRACTION-3 przedstawiono w sposób opisowy oraz graficzny, uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych.”
- „Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- randomizowane badanie ATTRACTION-3, włączone do AKL wnioskodawcy było badaniem niezaslepieniem, co może wpływać na wiarygodność jego wyników;
- populacja w badaniu dotyczącym efektywności praktycznej była szersza niż populacja wnioskowana, obejmowała pacjentów, którzy stosowali NIWO w ramach II, III lub \geq IV linii leczenia. Wnioskowana populacja stanowiła 50% pacjentów włączonych do badania Lee 2020, nie wyszczególniono wyników dla tej grupy pacjentów;
- wyniki analizy bezpieczeństwa dla długiego okresu obserwacji opublikowane w postaci posteru konferencyjnego Chin 2021 dostępne były wyłącznie dla NIWO, w związku z tym, nie było możliwości przeprowadzenia ich porównania z wynikami ramienia CHT.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w tabeli nr 12. dotyczącej zastosowania kolejnych linii terapii w badaniu ATTRACTION-3 wnioskodawca przedstawił 2 różne wyniki odnoszące się do zastosowania terapii systemowej w ramach kolejnej linii dla ramienia CHT, natomiast w badaniu ATTRACTION-3 (publikacja Kato 2019 – suplement) przedstawiono tylko jeden z tych wyników dla ramienia CHT. Wnioskodawca nie uzasadnił przyjętego podejścia;

- wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa błędnie określił występujące w badaniu ATTRACTION-3 zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) ogółem i prowadzące do utraty pacjentów jako działania niepożądane (ang. adverse effect, adverse drug reaction, ADR) ogółem i prowadzące do utraty pacjentów (rozdz. 4.4.1.4. AKL wnioskodawcy).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednio NIWO vs CHT (docetaksel lub paklitaksel)

Wyniki badania ATTRACTION-3 dostępne były dla okresu obserwacji wynoszącego 17,7 mies., dodatkowo, dla wybranych z ocenianych parametrów dostępne były wyniki dla dłuższego, wynoszącego 36,04 mies., okresu obserwacji (poster konferencyjny Chin 2021 oraz dane niepublikowane wnioskodawcy, udostępnione Agencji).

Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla okresu obserwacji wynoszącego 17,6 mies. przedstawiono dla porównania NIWO vs CHT (ogółem) oraz z uwzględnieniem podziału na poszczególne rodzaje stosowanych monoterapii (NIWO vs DTC i NIWO vs PCT).

Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79). W grupie NIWO w 36 mies. okresie obserwacji zmarło 85% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej: 89%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: OS, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019, Pelosof 2020, Chin 2021, niepublikowane dane wnioskodawcy)]

Punkt końcowy		NIWO N=210	CHT N=209	Różnica median [mies.]	HR (95% CI), p
OS, okres obserwacji: 17,6 mies.	n (%)	160 (76,2)	173 (82,8)	-	0,77 (0,62; 0,96); p=0,019
	mediana (95% CI) [mies.]	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)	2,5	
OS, okres obserwacji: 36,04 mies.	n (%)	179 (85,2)	186 (89,0)	-	0,79 (0,64; 0,97); p=0,0264
	mediana (95% CI) [mies.]	10,91 (9,23;13,34)	8,51 (7,29; 9,86)	2,4	

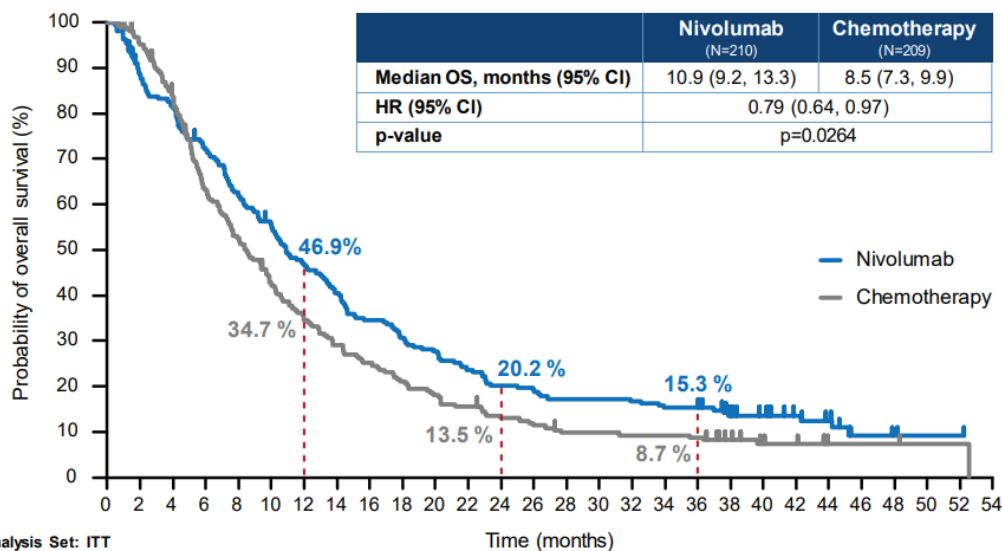
W grupie pacjentów leczonych NIWO stwierdzono wyższy względem CHT wskaźnik przeżycia całkowitego w każdym z analizowanych okresów obserwacji: 12-mies. (NIWO: 47% vs CHT: 34%), 18-mies. (NIWO: 31% vs CHT: 21%), 24-mies. (NIWO: 20% vs CHT: 13%) oraz 36-mies. (NIWO: 15% vs CHT: 9%).

Natomiast dla porównania NIWO z poszczególnymi rodzajami CHT, dla porównania NIWO vs DCT w obu analizowanych okresach obserwacji (12 mies. i 18 mies.) wskaźnik przeżycia całkowitego był mniejszy u pacjentów z grupy NIWO niż z grupy DCT (odpowiednio: 34% vs 35% i 21% vs 23%). W przypadku porównania NIWO z PCT wskaźnik przeżycia całkowitego był porównywalny w obu grupach po 12 mies. obserwacji (NIWO: 34% vs PCT: 34%), a po 18 mies. obserwacji wyższy w grupie NIWO względem PCT (NIWO: 21% vs PCT: 20%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: wskaźnik przeżycia, NIWO vs CHT oraz NIWO vs [ATTTraction-3]

Punkt końcowy	Publikacja	NIWO N=210	CHT		
			ogółem N=209	DCT N=65	PCT N=144
Wskaźnik przeżycia, % (95% CI)	12 mies.	47 (40;54)	34 (28; 41)	35 (23;46)	34 (26; 42)
	18 mies.	31 (24; 37)	21 (15; 27)	23 (14; 34)	20 (14; 27)
	24 mies.	20,2 (15,0; 26,0)	13,5 (9,2; 18,6)	b.d.	
	36 mies.	15,3 (10,7; 20,6)	8,7 (5,3; 13,2)	b.d.	



Analysis Set: ITT

Nivolumab 210 182 167 147 126 111 95 82 70 62 56 48 41 39 35 35 34 31 31 22 17 12 9 3 2 1 1 0
 Chemotherapy 209 196 170 127 106 85 69 58 50 42 36 31 26 22 18 18 17 17 16 11 7 6 2 2 2 1 1 0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival

Rys. 1. Wyniki analizy skuteczności: OS, NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 36,04 mies. [ATTTraction-3 (Chin 2019)]**Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

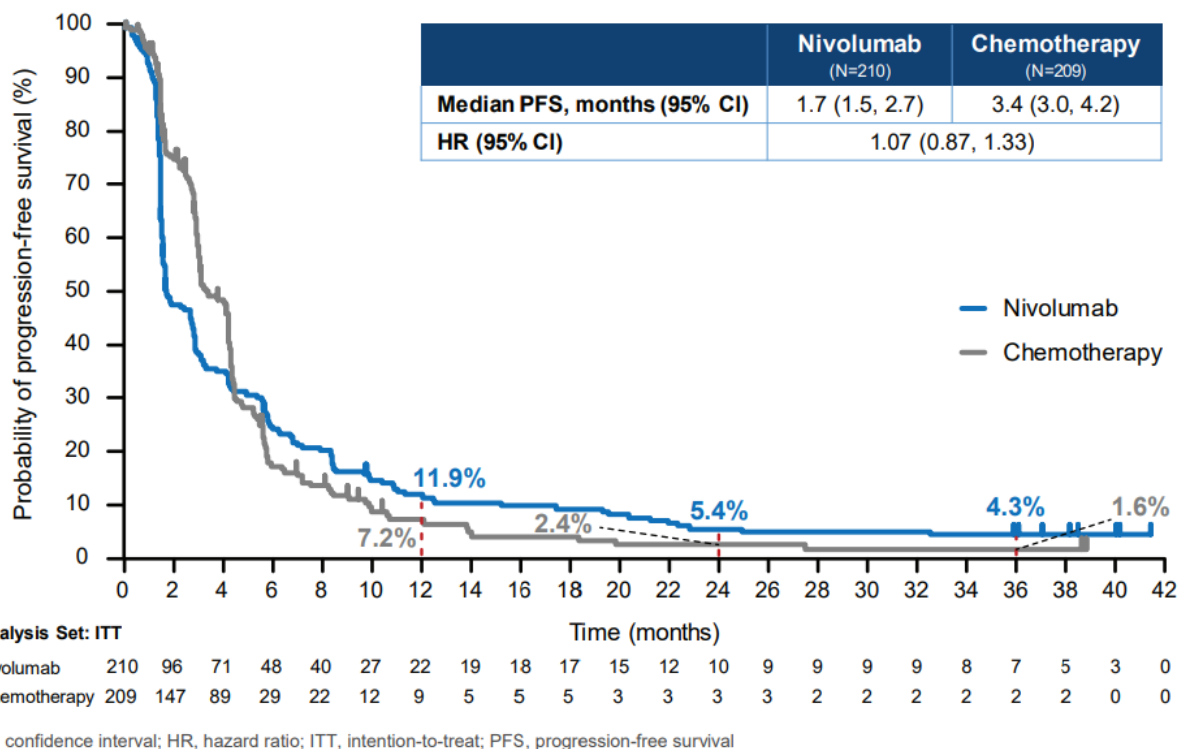
Mediana PFS była krótsza w grupie stosującej NIWO niż w grupie otrzymującej CHT – zarówno w krótszym okresie obserwacji (17,6 mies.: NIWO: 1,7 mies. vs CHT: 3,4 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.: NIWO: 1,7 mies. vs CHT: 3,4 mies.), jednakże w obu okresach obserwacji (tj. 17,6 mies. i 36,04 mies.), różnice między porównywanymi grupami (tj. NIWO vs CHT) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: PFS, NIWO vs CHT [ATTTraction-3 (Kato 2019, Pelosof 2020, Chin 2021, niepublikowane dane wnioskodawcy)]

Punkt końcowy		NIWO N=210	CHT N=209	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
PFS, okres obserwacji: 17,6 mies.	n (%)	187 (89)	176 (84)	-	1,08 (0,87; 1,34)
	mediana (95% CI) [mies.]	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)	1,7	
PFS, okres obserwacji: 36,04 mies.	n (%)	193 (91,9)	178 (85,2)	-	1,08 (0,87; 1,34)
	mediana (95% CI) [mies.]	1,68 (1,51; 2,73)	3,35 (2,99; 4,21)	1,67	

Podczas 6. 12. oraz 18-miesięcznego okresu obserwacji odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w porównywanych grupach wynosił odpowiednio: w grupie NIWO: 24% vs CHT: 17%, NIWO: 12% vs CHT: 7% oraz NIWO: 9% vs CHT: 4%.



Rys. 2. Wyniki analizy skuteczności: PFS, NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 36,04 mies. [ATTRACTION-3 (Chin 2019)]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: PFS, NIWO vs CHT oraz NIWO vs [ATTRACTION-3 (Kato 2019 suplement)]

Punkt końcowy	NIWO N=210	CHT			
		ogółem N=209	DCT N=65	PCT N=144	
PFS, % (95% CI) [mies.]	6 mies.	24 (19; 30)	17 (12; 23)	16 (8;27)	18 (12;25)
	12 mies.	12 (8; 17)	7 (4; 12)	8 (2;17)	7 (3;13)
	18 mies.	9,0 (5,5; 13,6)	4,0 (1,6; 8,2)	b.d.	

Odpowiedź na leczenie

Zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji mniejszy odsetek pacjentów w grupie NIWO w porównaniu do grupy CHT osiągnął obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) (odpowiednio: w krótszym okresie obserwacji: NIWO: 19% vs CHT: 22%, a w dłuższym okresie obserwacji: NIWO: 19% vs CHT: 21,5%), częściową odpowiedź na leczenie (PR) (odpowiednio: NIWO: 19% vs CHT: 20% oraz NIWO: 18% vs CHT: 20%), jednakże różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic dla porównania NIWO vs CHT w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji w grupie NIWO u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów niż w grupie kontrolnej stwierdzono progresję choroby (odpowiednio: 55% vs 32%, NNH=5 i 54% vs 32%, NNH=5).

Wśród pacjentów leczonych NIWO odnotowano istotną statystycznie niższą względem grupy CHT częstość występowania stabilizacji choroby podczas obu analizowanych okresów obserwacji (dla obu: 18% vs 41%).

Podczas krótszego okresu obserwacji (17,6 mies.), w grupie NIWO w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CHT, jak również w porównaniu z terapią poszczególnymi taksanami stosowanymi w monoterapii: DTC lub PCT, stwierdzono późniejsze wystąpienie odpowiedzi na leczenie (TTR). Natomiast mediana czasu

trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w grupie NIWO w porównaniu z grupą CHT, a także w porównaniu z DTC i z PCT.

Wśród pacjentów leczonych NIWO obserwowano niższe względem CHT odsetki pacjentów, u których wystąpiła kontrola choroby, a różnice między porównywanymi grupami są istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019, Pelosof 2020, Chin 2021, niepublikowane dane wnioskodawcy)]

Punkt końcowy		NIWO N=171	CHT N=158	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*
ORR, n (%) [95% CI]	okres obs.: 17,6 mies.	33 (19) [14; 26]	34 (22) [15;29]	0,87 (0,51; 1,49); p=0,617	-
	okres obs.: 36,04 mies.	33 (19,3) [13,7; 26,0]	34 (21,5) [15,4; 28,8]	0,87 (0,51; 1,49); p=0,617	-
CR, n (%)	okres obs.: 17,6 mies.	1 (1)	2 (1)	0,91 (0,53; 1,57); p=0,725	-
	okres obs.: 36,04 mies.	2 (1,2)	2 (1,3)	0,92 (0,13; 6,63); p=0,937	-
PR, n (%)	okres obs.: 17,6 mies.	32 (19)	32 (20)	0,91 (0,53; 1,57); p=0,725	-
	okres obs.: 36,04 mies.	31 (18,1)	32 (20,3)	0,87 (0,50; 1,51); p=0,625	-
SD**, n (%)	okres obs.: 17,6 mies.	31 (18)	65 (41)	0,32 (0,19; 0,52); p<0,001	5 (4;8)
	okres obs.: 36,04 mies.	31 (18,1)	65 (41,1)	0,32 (0,19; 0,52); p<0,001	5 (4;8)
PD, n (%)	okres obs.: 17,6 mies.	94 (55)	51 (32)	2,56 (1,63; 4,01); p<0,001	NNH=5 (4;9)
	okres obs.: 36,04 mies.	93 (54,4)	51 (32,3)	2,50 (1,60; 3,92); p<0,001	NNH=5 (4;9)
Brak oceny, n (%)	okres obs.: 17,6 mies.	13 (8)	8 (5)	1,54 (0,62;3,83); p=0,350	-
	okres obs.: 36,04 mies.	14 (8,2)	8 (5,1)	1,67 (0,68; 4,10); p=0,261	-
TTR, okres obs.: 17,6 mies., mediana (IQR) [mies.]		2,6 (1,5; 2,8)	1,5 (1,4; 1,7)	-	-
DOR, okres obs.: 17,6 mies., mediana (IQR) [mies.]		6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)	-	-
Kontrola choroby, n (%) [95% CI]	okres obs.: 17,6 mies.	64 (37) [30; 45]	99 (63) [55; 70]	0,36 (0,23; 0,56); p<0,001	4 (3;7)
	okres obs.: 36,04 mies.	64 (37,4)	99 (62,7)	0,36 (0,23; 0,56); p<0,001	4 (3;7)

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; ** wnioskodawca założył, iż stabilizacja choroby (SD) jest pozytywnym punktem końcowym.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie, NIWO vs DCT i NIWO vs PCT, okres obserwacji: 17,6 mies. [ATTRACTION-3 (Kato 2019, Pelosof 2020, Chin 2021, niepublikowane dane wnioskodawcy)]

Punkt końcowy		NIWO N=171	CHT	
			DCT N=49	PCT N=109
ORR	n (%) [95% CI]	33 (19) [14; 26]	8 (16) [7;30]	26(24) [16;33]
	OR (95% CI); p*	-	1,23 (0,53 ; 2,86); p= 0,683	0,76 (0,43; 1,37); p=0,363
TTR, mediana (IQR) [mies.]		2,6 (1,5; 2,8)	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,4; 2,8)
DOR, mediana (IQR) [mies.]		6,9 (5,4; 11,1)	4,4 (2,6; 7,1)	3,3 (2,8; 4,2)
Kontrola	n (%) [95% CI]	64 (37) [30; 45]	27 (55) [40;69]	72 (66) [56; 75]

Punkt końcowy		NIWO N=171	CHT	
			DCT N=49	PCT N=109
choroby	OR (95% CI); p*	-	0,49 (95% CI: 0,26; 0,93); p=0,028	0,31 (0,19; 0,51); p<0,001
	NNT (95% CI)*	-	6 (4;50)	4 (3;6)

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 17,6 mies., u większego odsetka pacjentów w grupie NIWO w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono trającą odpowiedź na leczenie (NIWO: 21% vs CHT: 6%), jednak różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: trwająca odpowiedź na leczenie, NIWO vs CHT, okres obserwacji: 17,6 mies. [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy	NIWO N=33	CHT N=34	OR (95% CI), p*
Trwająca odpowiedź na leczenie, n (%)	7 (21) [^]	2 (6) ^{^^}	4,31 (0,82; 22,53); p=0,084

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; [^] 1 pacjent z CR oraz 6 pacjentów z PR; ^{^^} 2 pacjentów z CR.

Zastosowanie kolejnej linii leczenia

W obu porównywanych grupach obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejne linie leczenia (NIWO: 57% vs CHT: 55%), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: kolejne linie leczenia, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy		NIWO N=210	CHT N=209	OR (95% CI), p*
Kolejna terapia, n (%)	ogółem	119 (57)	115 (55)	1,07 (0,73; 1,57); p=0,735
	radioterapia	30 (14)	23 (11)	1,35 (0,75; 2,41); p= 0,314
	zabieg chirurgiczny	7 (3)	15 (7)	0,45 (0,18; 1,12); p=0,085
	terapia systemowa	112 (53)	99 (47)	1,27 (0,87; 1,86); p=0,222

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Najczęstszymi kolejnymi terapiami, odpowiednio, zarówno w grupie NIWO, jak i CHT, były: leczenie taksanami (NIWO: u 48% pacjentów, CHT: 21%), chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (NIWO: 11%, CHT: 19%), chemioterapie oparte na platynie (NIWO: 10%, CHT: 11%) oraz inne terapie systemowe (NIWO: 5%, CHT: 13%). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.3.9. AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

W badaniu ATTRACTION-3 ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels). Wyniki zaprezentowano za pomocą wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (ang. health state utility index value, UI) (wartości od 0 do 1, gdzie 1 oznacza doskonałe zdrowie, a dodatnia zmiana względem wartości początkowej (*baseline*) wskazuje na poprawę jakości życia) oraz wizualnej skali analogowej (ang. visual analogic scale, VAS) (wartości od 0 do 100, gdzie 0 oznacza wynik najgorszy, a 100 – najlepszy).

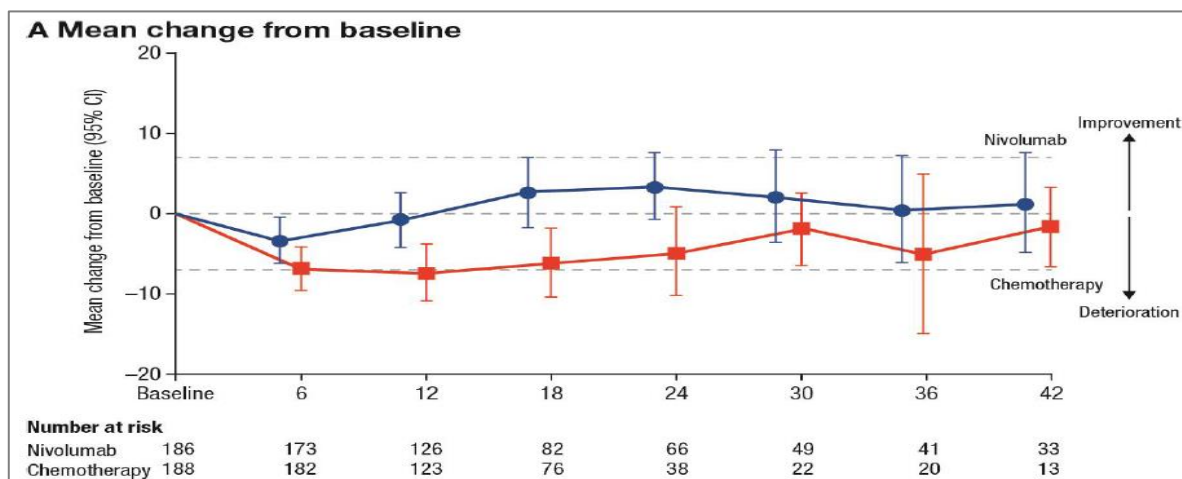
Odsetek pacjentów, którzy wypełnili kompletnie kwestionariusz w obu porównywanych grupach (NIWO vs CHT) podczas 42 tygodni leczenia przekraczał 85%.

W okresie obserwacji wynoszącym 42 tyg., stwierdzono ogólną znaczącą, istotną statystycznie, poprawę jakości życia w trakcie leczenia pacjentów, którym podawano NIWO w porównaniu z tymi, którym podano CHT, zarówno w skali EQ-5D-3L VAS (różnica średnich zmian punktacji EQ-5D-3L VAS (NIWO vs CHT): 6,9 pkt. (95% CI: 3,0; 10,9)), jak i wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) (różnica średnich zmian punktacji EQ-5D-

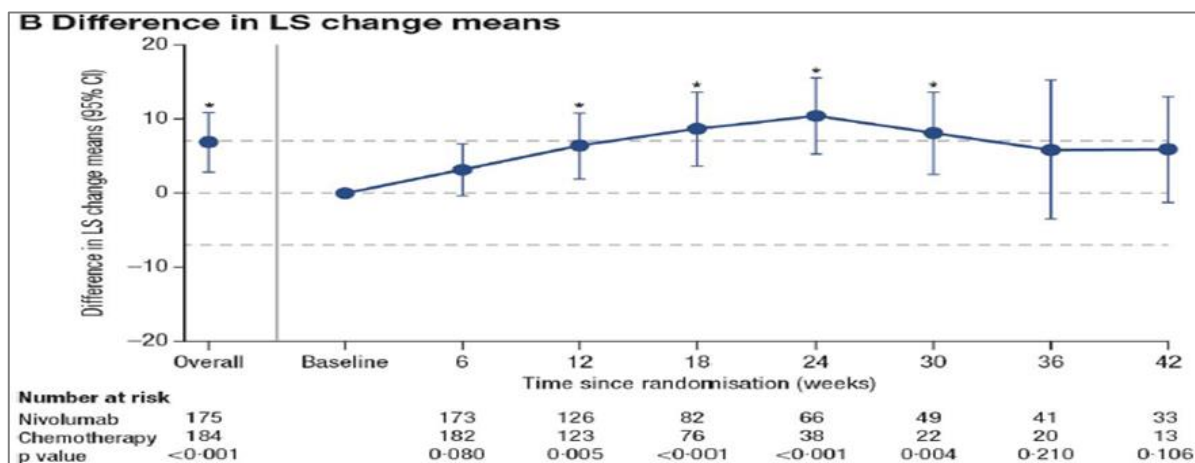
3L IU (NIWO vs CHT): 0,076 (95% CI: 0,011; 0,142); p=002).

Autorzy badania *ATTRACTION-3* wskazują, iż w odniesieniu do EQ-5D-3L VAS obserwowana poprawa w tygodniach 18-30 jest istotna klinicznie oraz statystycznie, a w odniesieniu do EQ-5D-3L IU obserwowana w tygodniach 24-42 poprawa jest klinicznie znacząca (odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika użyteczności stanu zdrowia w 24 tygodniu obserwacji względem baseline (p= 0,002)).

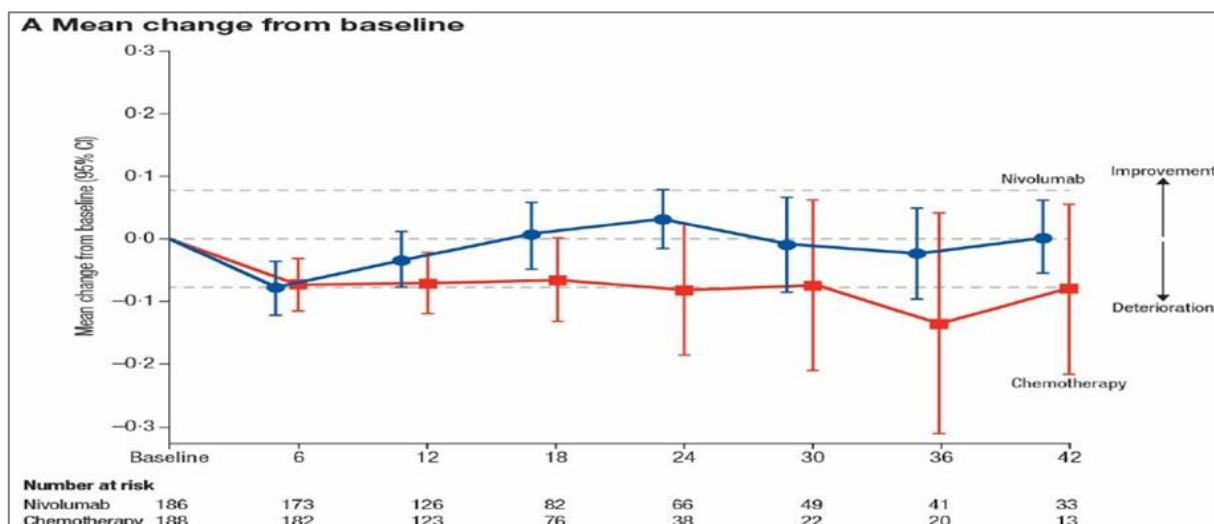
Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.



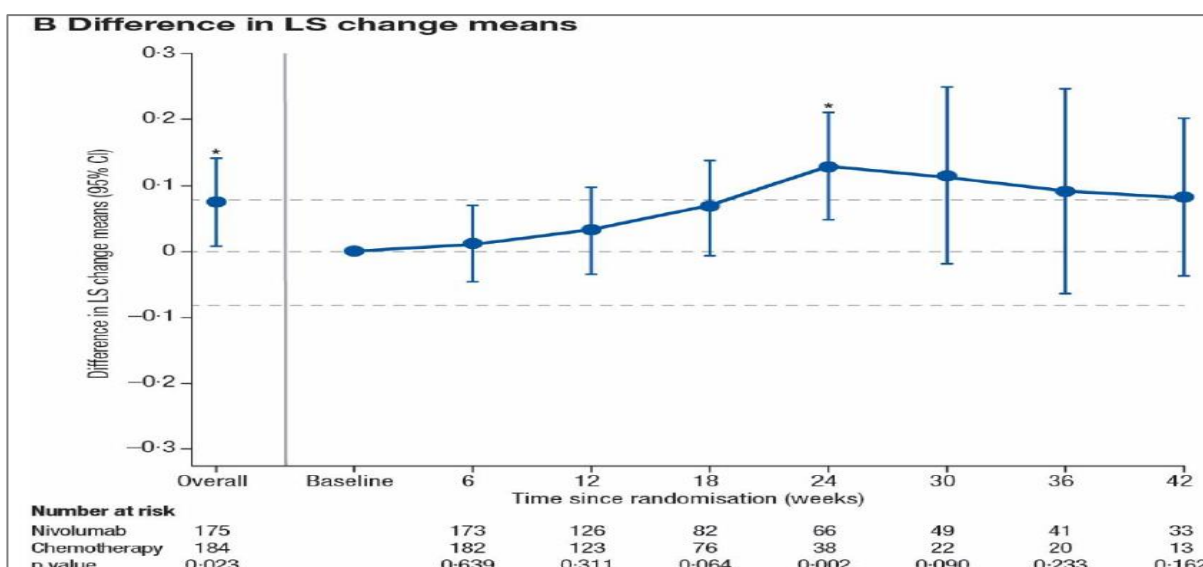
Rys. 3. Średnia zmiana punktacji wg EQ-5D-3L (VAS): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 42 tyg. [ATTRACTION-3 (Kato 2019 suplement)]



Rys. 4. Różnica średniej zmiany punktacji wg EQ-5D-3L (VAS): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 42 tyg. [ATTRACTION-3 (Kato 2019 suplement)]



Rys. 5. Średnia zmiana punktacji wg EQ-5D-3L (IU): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 42 tyg. [ATTRACTION-3 (Kato 2019 suplement)]



Rys. 6. Różnica średniej zmiany punktacji wg EQ-5D-3L (IU): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 42 tyg. [ATTRACTION-3 (Kato 2019 suplement)]

W badaniu ATTRACTION-3 analizowano czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup do wystąpienia pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L w 42 tygodniowym okresie obserwacji. Pogorszenie jakości życia wg EQ-5D-3L zdefiniowano jako $\geq 0,08$ zmianę wskaźnika IU oraz ≥ 7 punktową zmianę wskaźnika VAS względem *baseline*.

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) była większa w grupie NIWO (4,3 mies.) w porównaniu do grupy CHT (2,7 mies.). Autorzy badania ATTRACTION-3 oszacowali, iż w grupie NIWO ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L jest o 35% niższe od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO.

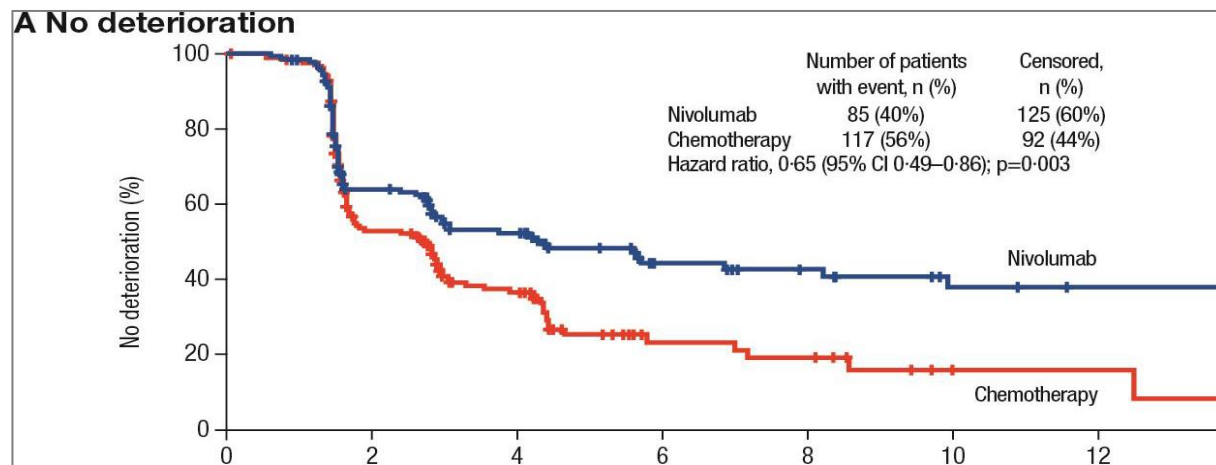
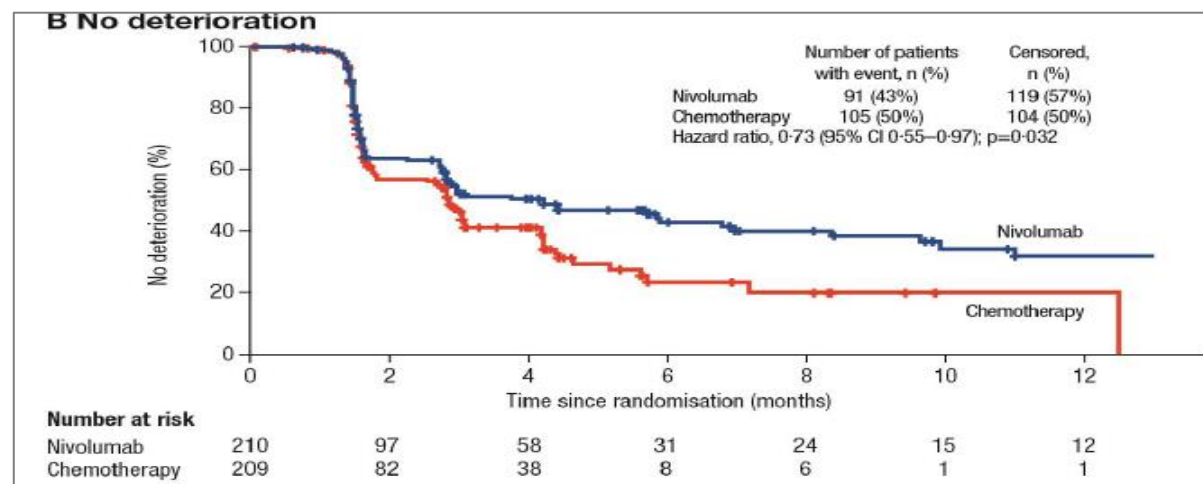
Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (wskaźnik użyteczności stanu zdrowia) również była większa w grupie NIWO (4,2 mies.) w porównaniu do grupy CHT (2,9 mies.). Autorzy badania ATTRACTION-3 oszacowali, iż w grupie NIWO ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L jest o 27% niższe od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L, NIWO vs CHT, okres obserwacji: 17,6 mies. [ATTTraction-3 (Kato 2019 suplement)]

Punkt końcowy		NIWO N=210	CHT N=209	Różnica median * [mies.]	HR (95% CI), p
Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L – VAS	n (%)	85 (40)	117 (56)	-	0,65 (0,49; 0,89); p=0,003
	mediana (95% CI) [mies.]	4,3 (2,8; 8,2)	2,7 (1,7; 2,9)	1,6	
Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L – IU	n (%)	91 (43)	105 (50)	-	0,73 (0,55; 0,97); p= 0,032
	mediana(95% CI) [mies.]	4,2 (2,8; 7,0)	2,9 (1,8; 3,1)	1,3	

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

**Rys. 7. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 17,6 mies. [ATTTraction-3 (Kato 2019 suplement)]****Rys. 8. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (IU): NIWO vs CHT, mediana czasu obserwacji: 17,6 mies. [ATTTraction-3 (Kato 2019 suplement)]**

Skuteczność praktyczna

Do badania Lee 2020 włączono 58 pacjentów z ESCC z opornością lub nietolerancją na stosowaną uprzednio terapię opartą na związkach fluoropirymidyny, platyny lub taksanach, których w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia zastosowano NIWO.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu zostali uwzględnieni w ocenie OS, w ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględniono pacjentów z mierzalną zmianą nowotworową.

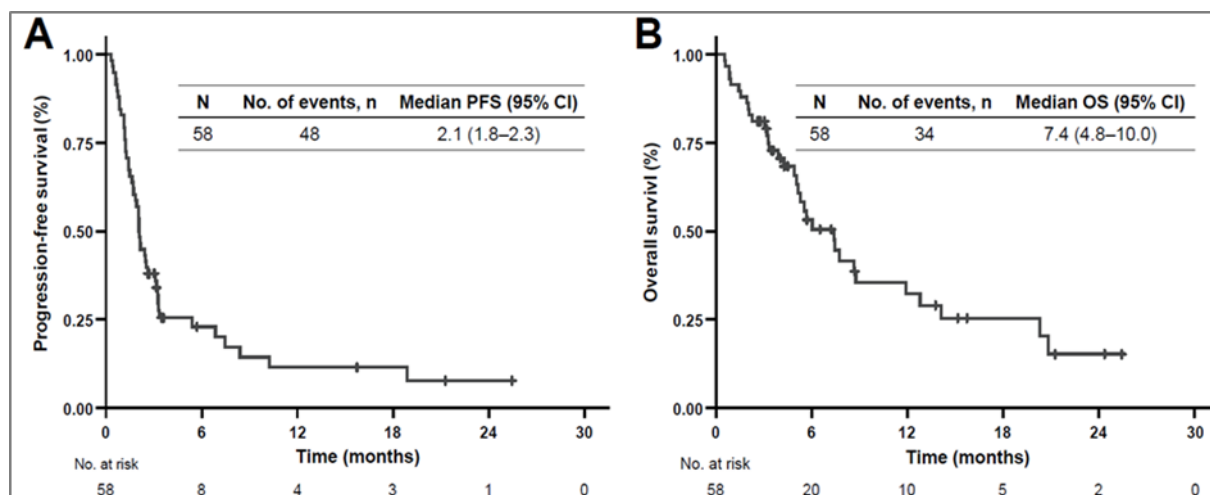
OS i PFS

Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 13,8 miesiąca. Mediana OS wyniosła 7,4 miesiąca, a mediana PFS: 2,1 miesiąca.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresach poniżej.

Tabela 23. Wyniki skuteczności praktycznej: OS i PFS, NIWO [Lee 2020]

Punkt końcowy	NIWO N=58
OS, mediana [mies.]	7,4 (95% CI: 4,8; 10,0)
PFS, mediana [mies.]	2,1 (95% CI: 1,8; 2,3)



Rys. 9. Wyniki dla PFS (A) i OS (B) pacjentów leczonych NIWO [Lee 2020]

W badaniu Lee 2020 dodatkowo przedstawiono wyniki OS i PFS w podziale na subpopulacje uwzględniające ekspresję białka PD-L1 – szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.1. AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Lee 2020, 19% pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (PR), zaliczonej następnie do ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR). U kolejnych 19% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby (SD), natomiast u 51% doszło do progresji choroby (PD).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 mies., a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 miesiąca.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki skuteczności praktycznej: NIWO [Lee 2020]

Punkt końcowy	NIWO N=57	
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)	ORR	11 (19,3%)
	PR	11 (19,3%)
	SD	11 (19,3%)
	PD	29 (50,9%)
	brak oceny	6 (10,5%)
Długość leczenia, mediana (zakres) [mies.]	1,9 (0,5; 25,4)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [mies.]	1,6 (1,0; 3,2)	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [mies.]	6,5 (4,1; 22,4)	

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa w badaniu ATTRACTION-3 przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę interwencji (z wyjątkiem 1 pkt końcowego: ekspozycja na badane leczenie).

Ocenę występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzono podczas całego okresu leczenia oraz przez 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, a ciężkich AEs również całego okresu leczenia oraz 100 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dostępne były dla 17,6 mies. okresu obserwacji oraz dla długoterminowego okresu obserwacji w postaci posteru konferencyjnego.

Zgony

W grupie NIWO stwierdzono 11 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% pacjentów), 2 spośród nich związane było z występującymi podczas leczenia AEs: śródmiąższową chorobą płuc oraz zapaleniem płuc. Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano 9 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (4% pacjentów), wśród których 3 były związane z AEs związanymi z leczeniem: śródmiąższową chorobą płuc, zapaleniem płuc oraz ropniem rdzenia kręgowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy		NIWO N=209	CHT N=208	OR (95% CI), p*
Zgony, n (%)	ogółem	11 (5)	9 (4)	1,23 (0,50; 3,03); p=0,655
	związane z leczeniem	2 (0,96)*	3 (1,44)*	0,66 (0,11; 3,99); p=0,651
	z powodu AEs 1.-2. stopnia	0 (0)	0 (0)	-
	z powodu AEs 3. stopnia	2 (1)	1 (<1)	2,00 (0,18; 22,23); p=0,573
	z powodu AEs 4. stopnia	0 (0)	0 (0)	-
	z powodu AEs 5. stopnia	0 (0)	2 (1)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania ATTRACTION-3 analizowali utratę pacjentów z badania ogółem, a także z powodu progresji choroby, pogorszenia się stanu klinicznego pacjentów (nasilenia objawów choroby) oraz z powodu AEs.

W grupie stosującej NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT dochodziło do utraty pacjentów z badania (NNT=17). Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w utracie pacjentów z badania z poszczególnych przyczyn: progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego czy AEs.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy		NIWO N=209	CHT N=208	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Utrata pacjentów z badania, n (%)*	ogółem	193 (92,3)	205 (98,6)	0,18 (0,05; 0,62); p=0,006	17 (10; 45)
	progresja choroby	133 (63,6)	137 (65,9)	0,91 (0,61; 1,36); p=0,634	-
	pogorszenie stanu klinicznego	23 (11,0)	17 (8,2)	1,39 (0,72; 2,68); p=0,328	-
	AEs	12 (5,7)	6 (2,9)	2,05 (0,75; 5,57); p=0,159	-

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Ogółem AEs stopnia 1. lub 2. wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż CHT (NNH=7), natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIWO w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT raportowano AEs stopnia 3. (NNT=4) oraz AEs stopnia 4. (NNT=6). W odniesieniu do AEs stopnia 5. oraz AEs prowadzących do utraty pacjentów różnice pomiędzy porównywanymi grupami (NIWO vs CHT) nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy		NIWO N=209	CHT N=208	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*
AEs ogółem, n (%)	stopień 1.-2.	99 (47)	65 (31)	1,98 (1,33; 2,95); p<0,001	NNH=7 (4;15)
	stopień 3.	33 (16)	85 (41)	0,27 (0,17; 0,43); p<0,001	NNT=4 (4;7)
	stopień 4.	5 (2)	46 (22)	0,09 (0,03; 0,22); p<0,001	NNT=6 (4;8)
	stopień 5.	0 (0)	2 (1)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-
AEs prowadzące do utraty pacjentów, n (%)	stopień 1.-2.	10 (5)	6 (3)	1,69 (0,60; 4,74); p=0,317	-
	stopień 3.	8 (4)	9 (4)	0,88 (0,33; 2,33); p=0,797	-
	stopień 5.	0 (0)	2 (1)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-

Ponadto, autorzy badania ATTRACTION-3 przedstawili wyniki dotyczące występowania poszczególnych AEs, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z każdej z porównywanych grup.

Wśród pacjentów stosujących NIWO odnotowano istotnie statystycznie niższą niż w grupie CHT częstość występowania większości ocenianych poszczególnych AEs 1. lub 2. stopnia takich jak: łysienie, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, ból stawów, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia, neutropatia obwodowa (sensoryczna) i neuropatia obwodowa. Ponadto, różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO względem CHT stwierdzono w zakresie częstości występowania następujących AEs 3. stopnia: zmniejszony apetyt, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia i gorączka neutropeniczna, a także zmniejszonej liczby neutrofilii i neutropenii 4. stopnia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa: poszczególne AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy		NIWO N=209	CHT N=208	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Wysypka, n (%)	stopień 1.-2.	22 (11)	29 (14)	0,73 (0,40; 1,31); p=0,288	-
	stopień 3.	1 (<1)	2 (1)	0,50 (0,04; 5,50); p=0,567	-
Łysienie, n (%)	stopień 1.-2.	3 (1)	98 (47)	0,02 (0,01; 0,05); p<0,001	3 (2;3)
Biegunka, n (%)	stopień 1.-2.	20 (10)	18 (9)	1,12 (0,57; 2,18); p=0,745	-
	stopień 3.	2 (1)	2 (1)	1,00 (0,14; 7,13); p=0,996	-
Zmniejszony apetyt, n (%)	stopień 1.-2.	14 (7)	46 (22)	0,25 (0,13; 0,48); p<0,001	7 (5;12)
	stopień 3.	2 (1)	10 (5)	0,19 (0,04; 0,88); p=0,034	26 (13; 178)
Zapalenie jamy ustnej, n (%)	stopień 1.-2.	4 (2)	24 (12)	0,15 (0,05; 0,44); p<0,001	11 (7;21)
	stopień 3.	1 (<1)	1 (<1)	1,00 (0,06; 16,02); p=0,997	-
Nudności, n (%)	stopień 1.-2.	4 (2)	33 (16)	0,10 (0,04; 0,30); p<0,001	8 (6;12)
	stopień 3.	0 (0)	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,16); p=0,499	-
Zmęczenie, n (%)	stopień 1.-2.	14 (7)	34 (16)	0,37 (0,19; 0,71); p=0,003	11 (7;29)
	stopień 3.	1 (<1)	9 (4)	0,11 (0,01; 0,85); p=0,034	26 (14;116)
Złe samopoczucie, n (%)	stopień 1.-2.	9 (4)	45 (22)	0,16 (0,08; 0,34); p<0,001	6 (5; 10)
Ból stawów, n (%)	stopień 1.-2.	3 (1)	20 (10)	0,14 (0,04; 0,47); p=0,002	13 (8;26)
	stopień 3.	0 (0)	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,16); p=0,499	-
Zmniejszona liczba neutrofilii, n (%)	stopień 1.-2.	2 (1)	17 (8)	0,11 (0,02;0,48); p=0,003	14 (9;31)
	stopień 3.	1 (<1)	29 (14)	0,03 (0,00; 0,22); p<0,001	8 (6;12)
	stopień 4.	0 (0)	30 (14)	0,01 (0,00; 0,23); p=0,003	7 (6;11)
Zmniejszona liczba białych krwinek, n (%)	stopień 1.-2.	1 (<1)	26 (13)	0,03 (0,00; 0,25); p<0,001	9 (6;14)
	stopień 3.	1 (<1)	32 (15)	0,03 (0,00; 0,20); p<0,001	7 (5;10)
	stopień 4.	0 (0)	14 (7)	0,03 (0,00; 0,54); p=0,17	15 (10;29)
Anemia, n (%)	stopień 1.-2.	1 (<1)	30 (14)	0,03 (0,0; 0,21); p<0,001	8 (6;11)
	stopień 3.	4 (2)	19 (9)	0,19 (0,06; 0,58); p=0,003	14 (9; 35)
Neutropenia, n (%)	stopień 1.-2.	1 (<1)	11 (5)	0,09 (0,01; 0,67); p=0,019	21 (12; 62)
	stopień 3.	0 (0)	18 (9)	0,02 (0,00; 0,41); p=0,010	12 (8;20)

Punkt końcowy		NIWO N=209	CHT N=208	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
	stopień 4.	0 (0)	11 (5)	0,04 (0,00; 0,70); p=0,027	19 (11;43)
Gorączka neutropeniczna, n (%)	stopień 3.	0 (0)	18 (9)	0,02 (0,00; 0,41); p=0,010	12 (8;20)
	stopień 4.	0 (0)	4 (2)	0,11 (0,01; 2,03); p=0,137	-
Neutropatia obwodowa (sensoryczna), n (%)	stopień 1.-2.	1 (<1)	46 (22)	0,02 (0,00; 0,12); p<0,001	5 (4;7)
	stopień 3.	0 (0)	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,16); p=0,499	-
Neuropatia obwodowa, n (%)	stopień 1.-2.	0 (0)	21 (10)	0,02 (0,00; 0,35); p=0,007	10 (7;17)
	stopień 3.	0 (0)	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,16); p=0,499	-

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Ekspozycja na leczenie

W okresie obserwacji wynoszącym 17,6 mies., mediany czasu trwania leczenia zarówno NIWO, jak i CHT wyniosły 2,6 mies. Mediana względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity, RDI) NIWO wyniosła 100%, natomiast CHT: 81%.

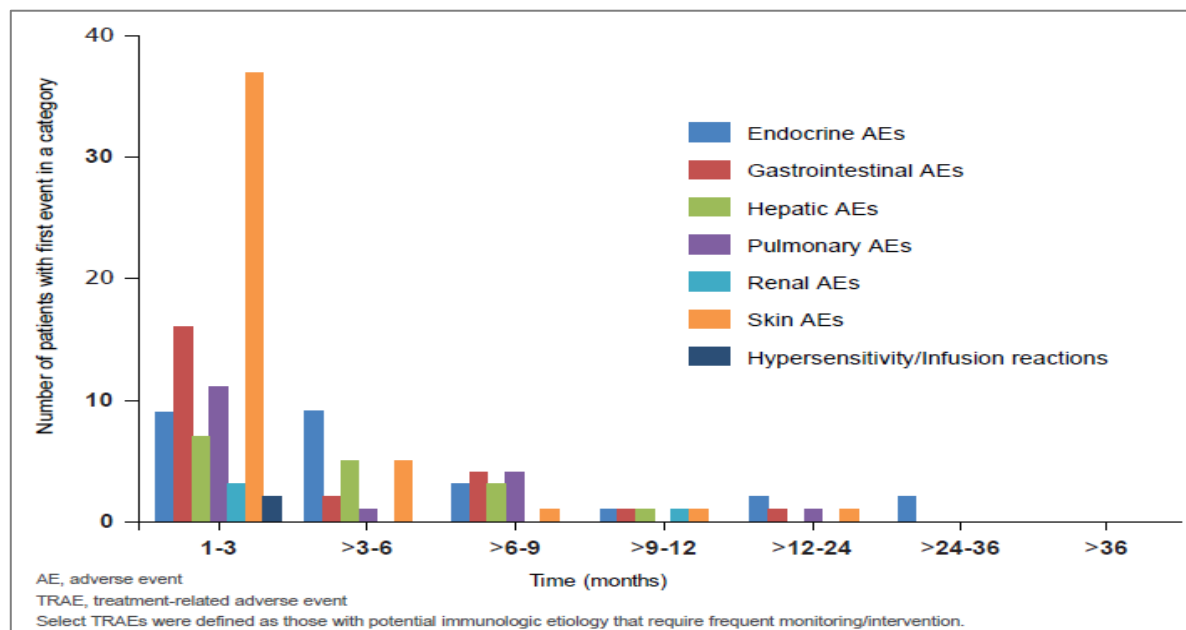
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ekspozycja na leczenie, NIWO vs CHT [ATTRACTION-3 (Kato 2019)]

Punkt końcowy	NIWO N=210	CHT N=209
Czas trwania leczenia, mediana (IQR) [mies.]	2,6 (1,0;6,1)	2,6 (1,2, 4,2)
RDI, mediana (IQR)	100% (92;100)	81% (68; 96)

Dane z dłuższego okresu obserwacji badania ATTRACTION-3 (poster konferencyjny Chin 2021) wskazują, iż większość AEs związanych z leczeniem raportowano w pierwszych trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii NIWO (głównie: skórne AEs, AEs ze strony układu pokarmowego i AEs endokrynologiczne). Natomiast częstość występowania AEs związanych z leczeniem w miesiącach 6-9 oraz latach 1-3 była porównywalna.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rys. 10. Częstość występowania AEs związanych z leczeniem NIWO, okres obserwacji (mediana): 36,04 mies. [ATTRACTION-3 (Chin 2021)]

W okresie 3 lat obserwacji nie stwierdzono żadnych nowych (wcześniej nieraportowanych) AEs, ani żadnych istotnych AEs związanych z leczeniem o późnym początku, jednakże autorzy posteru Chin 2021 podkreślają konieczność dalszego monitorowania bezpieczeństwa terapii NIWO.

Profil bezpieczeństwa na podstawie badania skuteczności praktycznej

W badaniu Lee 2020 u 17% pacjentów wystąpiły związane z leczeniem AEs: 8 przypadków niedoczynności tarczycy (2. stopnia), 2 przypadki zapalenia płuc (oba 1. stopnia) oraz 1 przypadek zapalenia okrężnicy (3. stopnia). Do dyskontynuacji leczenia doszło tylko w przypadku pacjenta, u którego stwierdzono zapalenie okrężnicy 3. stopnia.

Ogółem, z badania utracono 81% pacjentów, najczęstszą tego przyczyną była progresja choroby (83%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa: NIWO [Lee 2020]

Punkt końcowy		NIWO n/N (%)
Działania niepożądane	ogółem	10/58 (17%)
	niedoczynność tarczycy (2. stopnia)	8/58 (14%*)
	zapalenie płuc (1. stopnia)	2/58 (3%*)
	zapalenie okrężnicy (3. stopnia)	1/58 (2%*)
Dyskontynuacja leczenia		1/58 (2%*)
Utrata pacjentów z leczenia – ogółem		47/58 (81,0%)
Przyczyny wycofania z leczenia	progresja choroby	39/47** (83,0%)
	pogorszenie objawów	4/47** (8,5%)
	przeniesienie do innego szpitala	1/47** (2,1%)
	utrata z okresu obserwacji	3/47** (6,4%)

* Obliczenia własne analityka Agencji

** Spośród 48 pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., u jednej osoby obserwowano wystąpienie korzyści klinicznej i pacjent ten kontynuował terapię NIWO.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA**

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIWO na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO-UMC oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 8.03.2021 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.4. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji 18.01.2021 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania NIWO.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo (ostatnia aktualizacja: 8.12.2021 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem w monoterapii należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia;

- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność (notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (termin ten obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid), świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśniowo-szkieletowe (termin ten obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie);
- badania diagnostyczne (Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego): limfocytopenia, hiperglikemia (notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), niedokrwistość (termin ten obejmuje: wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia (notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

W ramach specjalnych ostrzeżeń w ChPL Opdivo, wskazano na konieczność stałego monitorowania pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu, które mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

Ponadto, zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego obejmujących: zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek, endokrynopatie oraz działania niepożądane dotyczące skóry, a także na ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew.

W ramach środków ostrożności specyficznych dla choroby dla OSCC, wskazano, że większość dostępnych danych klinicznych dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z OSCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego konkretnego czynnika związanego z przedwczesnymi zgonami.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednie NIWO względem chemioterapii opartej na taksanach (docetaksel lub paklitaksel) wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: OS, SD, PD, kontroli choroby oraz jakości życia.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak przeprowadzenia porównania NIWO z jednym ze wskazanych komparatorów: irynotekaniem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Do pozostałych ograniczeń należą: brak zaślepienia badania ATTRACTION-3 oraz fakt, iż publikowane wyniki długookresowe ww. badania dostępne są tylko w postaci posteru konferencyjnego. Poza tym, w badaniu

ATTRACTION-3 96% pacjentów zarówno w grupie NIVO oraz CHT stanowili Azjaci, w związku z czym populacja włączona do badania może nie odzwierciedlać populacji polskiej.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia. Również w ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych, które obejmowałyby wnioskowaną technologię lekową.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

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

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla nivolumabu (NIWO) jest monoterapia taksanami: paklitaksel lub docetaksel. Należy zauważyć, iż w ramach APD jako komparator został wskazany również irynotekan, natomiast w AE wnioskodawca wskazał, iż „zgodnie z wynikami Analizy klinicznej nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego ESCC, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (wysoka heterogeniczność badań włączonych do przeglądu w zakresie populacji, sposobu przedstawienia danych dla ocenianych interwencji, rozbieżności w długości okresów obserwacji oraz metodologii badań). Zidentyfikowane dowody naukowe nie pozwalają również na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania. W związku z powyższym analiza ekonomiczna nie zawiera wyników dla porównania nivolumab vs irynotekan.” (**komentarz analityka Agencji:** irynotekan jest aktualnie refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu)

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż pacjent „nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi”, w związku z czym, w AE wnioskodawcy „perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ + pacjent) są tożsame”.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA) (**komentarz analityka Agencji:** w ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki CUA, natomiast wyniki CEA znajdują się w rozdz. 8.2. i 8.3. AE wnioskodawcy). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat). Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model globalny *Cost-Effectiveness Model for Opdivo (nivolumab) in the treatment of Advanced Unresectable or Recurrent Esophageal Cancer*, który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie aktualnej praktyki klinicznej: wprowadzono polskie dane kosztowe i zużycie zasobów oraz „użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego ATTRACTION-3, z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D”.

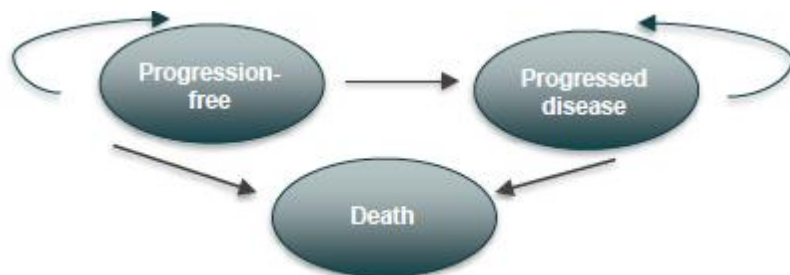
Wykorzystano model PSM (ang. partitioned survival model) i przeprowadzono modelowanie: wyników zdrowotnych (uwzględniono krzywe przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji (PFS) oraz krzywe czasu trwania terapii (DoT)), kosztów i użyteczności. W modelu uwzględniono następujące, wykluczające się stany zdrowia:

- przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free, PF),
- progresja choroby (ang. progressed disease, PD),
- zgon (ang. death).

“Stanem wyjściowym jest stan przeżycie bez progresji choroby, w kolejnych cyklach modelu pacjenci mogą trafić do każdego ze stanów, zgodnie z krzywymi przeżycia z badania ATTRACTION-3 (główny punkt końcowy

– przeżycie całkowite oraz drugorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby). Stany modelu odzwierciedlają różnice w przebiegu leczenia, użytecznościach oraz kosztach leczenia choroby.”

„Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach drugiej linii oraz (ewentualnie) w liniach następnym, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji ujęta w jednym stanie modelu pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim.”



Rys. 11. Struktura modelu wnioskodawcy

Pojedynczy cykl modelu wnioskodawcy trwa 1 tydzień. Zastosowano także korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego ATTRACTION-3 (CheckMate 473), uwzględnionego w AKL wnioskodawcy. Parametryczne krzywe przeżycia dla OS, PFS i DoT oszacowano na podstawie danych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (około 36,04 mies.), pochodzących z posteru Chin 2021 i danych niepublikowanych wnioskodawcy, natomiast parametry dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięto z publikacji Kato 2019 (dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 17,6 mies.).

W badaniu ATTRACTION-3 około 9% pacjentów otrzymujących NIWO przeżyło do momentu zakończenia badania. Wnioskodawca założył, że „ta korzyść z leczenia może się trwale utrzymywać, oszacowane krzywe wykorzystano do ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania.”

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

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszt niwolumabu i chemioterapii;
- koszt interwencji stosowanych po progresji choroby (trzecia linia leczenia), w tym: koszt substancji czynnych, koszt podania leków, koszt monitorowania pacjentów, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

„Paklitaksel i docetaksel nie są obecnie finansowane ze środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku.” W związku z tym, w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów paklitakselu oraz docetakselu. „Założono, że wymienione substancje czynne są podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.).”

Użyteczności stanów zdrowia

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie wyników badania ATTRACTION-3 oraz polskich wartości EQ-5D. W AE wnioskodawcy nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „przyjęte w analizie podstawowej użyteczności posiadają wartości specyficzne dla otrzymywanego przez pacjentów leczenia (tj. odzwierciedlają nie tylko różnice spowodowane przez przebywanie w stanach zdrowotnych, lecz również wynikające z przyjmowania niwolumabu bądź chemioterapii)”.

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano: „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.”

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 31. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie			Źródło
Charakterystyka pacjentów – średnia	wiek	63,9 lat			badanie ATTRACTION-3
	masa ciała	55,4 kg			
	powierzchnia ciała	1,60 m ²			model oryginalny
Skuteczność – parametryczne krzywe przeżycia					założenie wnioskodawcy,
Bezpieczeństwo	Tabela 32. Częstość występowania AEs ≥ 3 stopnia				
		AEs	NIWO	CHT	badanie ATTRACTION-3
		anemia	1,9%	9,1%	
		osłabienie apetytu	1,0%	4,8%	
		gorączka neutropeniczna	0,0%	10,6%	
		leukopenia	0,0%	6,7%	
		zmniejszona liczna limfocytów	1,0%	5,8%	
		neutropenia / zmniejszona liczba neutrofilów	0,5%	42,3%	
	zmniejszona liczna białych krwinek	0,5%	22,1%		
Wartości użyteczności				badanie ATTRACTION-3 (Kato 2019), Golicki 2010	

Parametr		Wartość / założenie		Źródło																
Koszty																				
NIWO	cena hurtowa brutto z RSS / bez RSS [PLN]			założenie wnioskodawcy																
	dawkowanie		dawka: 240 mg częstotliwość podań: 1 / 2 tyg. średnia względna intensywność dawki (RDI):	badanie ATTRACTION-3																
	koszty podania		hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu: wartość punktowa: 486,72 koszt za punkt: 1,00 PLN	założenie wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.03.2021 r. (z późn. zm.)																
				założenie wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.12.2019 r. (z późn. zm.)																
CHT	dawkowanie	docetaksel	dawka: 75 mg/m ² częstotliwość podań: 1 / 3 tyg. RDI:	badanie ATTRACTION-3																
		paklitaksel	dawka: 100 mg/m ² częstotliwość podań: 1 / tydz. Przez 6 tyg. + 1 tydz. przerwy. RDI:																	
	koszty		podawane w ramach grup JGP F07E (Choroby przełyku > 65 r.ż.) oraz F07F (Choroby przełyku < 66 r.ż.)	założenie wnioskodawcy																
	koszty podania		JGP: F07E Choroby przełyku > 65 r.ż. i F07F Choroby przełyku < 66 r.ż. Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów: 1 550,47 PLN	założenie wnioskodawcy, badanie ATTRACTION-3, Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5.01.2021 r.																
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		3 099,94 PLN		założenie wnioskodawcy, badanie ATTRACTION-3, Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5.01.2021 r.																
Koszty po progresji choroby	udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby		Tabela 34. Udziały technologii lekowych w ≥ 3 liniach terapii <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Schemat leczenia</th> <th>NIWO</th> <th>CHT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Schemat leczenia	NIWO	CHT													założenie wnioskodawcy, badanie ATTRACTION-3
	Schemat leczenia	NIWO	CHT																	
koszty leków	docetaksel, paklitaksel		koszty zgodne z kosztami w II linii leczenia																	
	fluorouracyl		0,014 PLN / 1 mg																	
	cisplatyna		0,521 PLN / 1 mg																	
koszty monitorowania leczenia		270,40 PLN / mies.		założenie wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.03.2021 r. (z późn. zm.)																
Koszt leczenia paliatywnego – średni ważony w przeliczeniu na pacjenta		5 736,63 PLN		założenie wnioskodawcy, MAHTA 2018, Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5.01.2021 r., Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2018 r. (z późn. zm.)																

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną)

Parametr	NIWO z RSS / bez RSS	CHT z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [PLN]	██████ / ██████	██████ / ██████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████ / ██████	
Efekt [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████	
ICUR [PLN / QALY]	██████ / ██████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce chemioterapii (docetaksel lub paklitaksel), niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIWO vs CHT wyniósł ██████████

Wartość ██████████

Ponadto, w AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, w ramach której przedstawiono wyniki dla porównania NIWO vs docetaksel oraz NIWO vs paklitaksel. Wyniki dla obu tych porównań ██████████

Szczegółowe wyniki analizy dodatkowej przedstawiono w rozdz. 8.2.1. i 8.2.2. AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana wartość progowa (**komentarz analityka Agencji**: oszacowana przez analityków Agencji – zaktualizowano wysokość progu) ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla leku Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: z RSS: ██████████ (bez RSS: ██████████)
- dla leku Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: z RSS: ██████████ (bez RSS: ██████████)

Oszacowane wartości progowe, ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę NIWO nad CHT w populacji docelowej (badanie ATTRACTION-3), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania NIWO vs CHT testowano następujące parametry i założenia (łącznie 27 scenariuszy):

- alternatywną długość horyzontu czasowego: 5 lat i 10 lat;
- brak dyskontowania;
- alternatywne dane dotyczące charakterystyki pacjentów (masa ciała i powierzchnia ciała);

³ 166 758 PLN/QALY

- alternatywne rozkłady dla OS, PFS i DoT: testowano rozkłady o drugim oraz o trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC;
- alternatywne założenia dotyczące użyteczności: testowano brak różnic w użytecznościach (w zależności od otrzymywanego leczenia): po progresji choroby oraz przed i po progresji choroby; alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych oraz górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych, a także testowano użyteczności zależne od czasu do zgonu, z lub bez zróżnicowania ze względu na otrzymywaną terapię (w analizie podstawowej użyteczności są zależne od stanów i otrzymywanej terapii);
- RDI dla NIWO, docetakselu i paklitakselu = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek;
- alternatywne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: testowano koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% oraz o 50% niższy względem kosztu w analizie podstawowej;
- alternatywne wartości ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w ramach wnioskowanego programu lekowego: testowano wariant minimalny i maksymalny (pisane w rozdz. 5.5.5. i tabeli nr 17. w AE wnioskodawcy).

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany (tj. $\pm 10\%$) w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 8.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej		100000 / 100000	0
Horyzont czasowy	5 lat	100000	0
	10 lat	100000	0
Użyteczności	brak różnicowania względem terapii po progresji	100000	0
	brak różnicowania względem terapii ogółem	100000	0
	zależne od czasu do zgonu	100000	0
Rozkład opisujący OS	niwolumab, 2. dopasowanie	100000	0
	niwolumab, 3. dopasowanie	100000	0
	chemioterapia, 3. dopasowanie	100000	0

Największy wpływ na wyniki AE miało uwzględnienie alternatywnej długości horyzontu czasowego (5 lat), testowanie braku różnicowania względem terapii ogółem w ramach testowania alternatywnych wartości użyteczności oraz uwzględnienie alternatywnych rozkładów dla OS dla NIWO.

Dodatkowo, w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości dla porównania NIWO z poszczególnymi taksanami stosowanymi w monoterapii: NIWO vs DTC oraz NIWO vs PCT. Ich wyniki są zbieżne z wynikami analizy wrażliwości dla porównania NIWO vs CHT (patrz: Uzupełnienie do raportu HTA).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii NIWO w porównaniu z CHT, przy założonym progu opłacalności w wariancie z RSS wynosi 41,7%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ramach AE, wnioskodawca porównał wnioskowaną technologię wyłącznie z chemioterapią opartą na taksanach, natomiast nie przeprowadzono porównania NIWO z irynotekaniem (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy wykonano CUA dla porównania wnioskowanej technologii z chemioterapią taksanami. Natomiast nie przeprowadzono analizy dla porównania NIWO z irynotekaniem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ. Wnioskodawca wskazał, iż pacjent „nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi”, w związku z czym, w AE wnioskodawcy „perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ + pacjent) są tożsame”. Należy zauważyć, iż model elektroniczny wnioskodawcy nie daje możliwości wygenerowania wyników AE z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Skuteczność terapii NIWO w porównaniu z chemioterapią taksanami (DTC, PCT) we wnioskowanym wskazaniu została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny przeprowadzony przez wnioskodawcę. Natomiast w ramach ww. przeglądu nie odnaleziono żadnych badań pozwalających na przeprowadzenie porównania NIWO z irynotekaniem – drugim ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorem, jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (20 lat), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym (tj. 5 i 10 lat). W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne. Jednakże warto zauważyć, iż ekspert ankietowany przez Agencję, wskazał, że polski pacjent w ocenianym wskazaniu przeciętnie żyje około 8 miesięcy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane z badania włączonego do AKL wnioskodawcy oraz polskich wartości EQ-5D.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 9. AE wnioskodawcy):

- „Największa niepewność odnosząca się do danych wejściowych do modelu jest związana w parametrami wykorzystanymi do oszacowania kosztów leczenia po progresji choroby. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych u większości chorych z uwagi na stan ogólny nie udaje się zastosować trzeciej linii leczenia. Mając na uwadze powyższe uwarunkowania, a także brak standardu terapeutycznego dla trzeciej i kolejnych linii leczenia zaawansowanego ESCC, w analizie ekonomicznej udziały terapii stosowanych po progresji przyjęto na podstawie wyników badania ATTRACTION-3. [redacted] Z kolei czas trwania terapii oszacowano wychodząc od czasu leczenia chemioterapią taksanem w linii drugiej, następnie korygując go współczynnikiem uzyskanym przy porównaniu relacji pomiędzy długością leczenia pembrolizumabem stosowanym w drugiej linii oraz w linii trzeciej i kolejnych. Jednakże przedstawione powyżej parametry mają niewielki wpływ na wyniki analizy, biorąc pod uwagę koszty całkowite leczenia po progresji.”
- „Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania ATTRACTION-3 96% osób należało do rasy azjatyckiej. W związku z powyższym może istnieć niepewność co do przełożenia pozytywnych efektów klinicznych związanych ze stosowaniem niwolumabu w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku z populacji azjatyckiej na europejską. Jednak zgodnie z opinią Europejskiej Agencji Leków na podstawie analizy szerszych danych, tj. obejmujących również inne rozpoznania ICD-10 dla nowotworów układu pokarmowego (w tym wyników badania oceniającego stosowanie niwolumabu w leczeniu

adjuwantowym ESCC) można oczekiwać, że grupa pacjentów europejskich również odnosi korzyści ze stosowania niwolumabu, chociaż ich wielkość nie została w pełni ustalona.”

- „Wpływ przyjęcia parametrów odpowiadających populacji azjatyckiej na wyniki modelu ekonomicznego pozostaje niewielki. Ponieważ BSA oraz waga chorych w analizie podstawowej zostały zaczerpnięte z badania ATTRACTION-3 i mają wartości niższe, niż zazwyczaj przyjmowane za średnie dla populacji polskiej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto alternatywne wielkości powierzchni oraz masy ciała pacjentów. Zmianie uległy wyłącznie koszty leczenia po progresji choroby, w związku z wyższymi dawkami chemioterapii. Jednocześnie koszty stosowania niwolumabu (stała wielkość dawki jednostkowej leku, 240 mg) oraz komparatora (brak finansowania kosztu substancji czynnych we wnioskowanym wskazaniu) pozostały bez zmian. [redacted]”
- „Walidacja wyników modelu z rezultatami długookresowych badań klinicznych, innymi niż próba kliniczna ATTRACTION-3 nie jest możliwa. Jednak okres obserwacji wynoszący minimum 36,04 miesięcy, biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń i odsetek pacjentów z przeżyciem, jest wystarczająco długi, aby dane źródłowe o całkowitym przeżyciu oraz o przeżyciu wolnym od progresji choroby można było uznać za dojrzałe.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii z chemioterapią opartą na taksanach (docetaksel lub paklitaksel) wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. W ramach przeprowadzonego w AKL porównania bezpośredniego wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji dla porównania NIWO vs CHT wybrano prawidłową technikę analityczną.

Należy zauważyć, iż w ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy dla porównania NIWO z jednym ze wskazanych komparatorów: irynotekaniem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model ekonomiczny nie umożliwia wygenerowania wyników z perspektywy wspólnej, a także nie zawiera widocznych obliczeń, dotyczących ceny progowej, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli wykorzystać modelu wnioskodawcy do aktualizowania cen progowych dla leku Opdivo, uwzględniających nową wartość progę. Poza tym, nie zidentyfikowano istotnych błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Paklitaksel i docetaksel nie są obecnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, jednakże zgodnie z opiniami ekspertów, zarówno ankietowanych przez wnioskodawcę, jak i ankietowanych przez Agencję taksany są stosowane w leczeniu II linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. W AE wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów paklitakselu oraz docetakselu oraz założono, iż substancje te są podawane w ramach grup JGP.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 20.12.2021 r.), jednakże nie miała ona istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu. Nie odnaleziono długoterminowych badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych; wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe; testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. A AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań, nie wskazano czy zidentyfikowano jakiegokolwiek błędy oraz w przypadku ich wystąpienia, podjętych w związku z tym działań.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 1 chińską analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność terapii niwolumabem w leczeniu zaawansowanego ESCC: Zhang 2020. W publikacji tej zastosowano model Markowa i przedstawiono wyniki CUA dla porównania NIWO z chemioterapią (paklitaksel lub docetaksel) w 10-letnim horyzoncie czasowym (**komentarz analityka Agencji:** w AE wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym horyzont czasowy wynosił 10 lat). Oszacowana różnica QALY między NIWO a CHT wyniosła 0,107. Stwierdzono, iż niwolumab w porównaniu z chemioterapią jest technologią kosztowo nieefektywną (oszacowana wartość ICER przekraczała próg opłacalności w Chinach). W analizie tej wykorzystano wyniki badania ATTRACTION-3, uwzględniając wyłącznie dane opublikowane, tj. okresu krótszego niż uwzględniony w analizach wnioskodawcy, „nie uwzględniono krzywej czasu leczenia (DoT), przyjęto medianę RDI zamiast wartości średniej, a użyteczności zaczerpnięto z literatury. Dodatkowo, pomimo estymacji parametrycznej krzywej przeżycia, do modelu wprowadzono stałe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (model Markowa)”. Wnioskodawca wskazał, iż „w związku z powyższym wiarygodne porównanie wyników” analizy wnioskodawcy „z rezultatami publikacji Zhang 2020 nie jest możliwe”.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy. W AE wnioskodawcy dwukrotnie odwołano się do innego wskazania niż wnioskowane (tj. do czerniaka): przy opisie długości horyzontu czasowego w ramach opisu struktury modelu (str. 16 AE wnioskodawcy) oraz w tytule rozdz. dotyczącego wyszukiwania analiz ekonomicznych (str. 76 AE wnioskodawcy) – ze względu na fakt, iż opis wyszukiwania dotyczył prawidłowego wskazania (tj. zgodnego z wnioskowanym), analitycy Agencji uznali to za błąd edytorski.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że stosowanie niwolumabu w miejsce chemioterapii (docetaksel lub paklitaksel), niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), jest technologią droższą i skuteczniejszą, w wariantcie bez uwzględnienia RSS jest technologią nieopłacalną.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku przeprowadzenia porównania NIWO z jednym ze wskazanych komparatorów: irynotekaniem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Największy wpływ na wyniki AE miało uwzględnienie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości alternatywnej długości horyzontu czasowego (5 lat), testowanie braku różnicowania względem terapii ogółem w ramach testowania alternatywnych wartości użyteczności oraz uwzględnienie alternatywnych rozkładów dla OS dla NIWO. Testowanie tych parametrów wpływało na zmianę wnioskowania w wariantcie z RSS: oszacowane dla nich wartości ICUR przekraczały wartość progę.

W ramach wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych niż wnioskodawca, które kwalifikowałyby się do włączenia do AE wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie 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. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Pominięto perspektywę wspólną (NFZ + pacjent) ponieważ, jak wskazał wnioskodawca: „Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie (...) Również chemioterapia stosowana w leczeniu zaawansowanego raka przełyku dostępna jest bez konieczności współpłacenia przez pacjenta, bądź finansowana w ramach hospitalizacji.” Przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2022-2024).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu raka przełyku (w tym również – nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu, w ramach istniejącej grupy limitowej i zmianie ulegną udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych obecnie w drugiej linii leczenia tj.: [REDACTED]

[REDACTED]. Dla obu scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji: podstawowy, minimalny oraz maksymalny.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ICD-10 C15), spełniający kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie danych, dotyczących liczby nowych zachorowań na raka przełyku w latach 1999-2018 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), które ekstrapolowano na lata objęte horyzontem czasowym analizy. „ [REDACTED]

[REDACTED]”. Następnie, uwzględniono odsetki zawężające liczbę pacjentów chorych na raka przełyku do wnioskowanego wskazania, wskazane przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych (Raport eksperci). W wariantach minimalnym i maksymalnym do oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano dane odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu niesystematycznego w publikacjach: Markocka-Mączka 2015, Patel 2018, Abraham 2020, Jaffe 2019. **Komentarz analityka Agencji:** należy zauważyć, że w wariantach maksymalnym, przyjęto niższe odsetki w porównaniu do analizy podstawowej, tj. odsetki pacjentów, dotyczące drugiej linii chemioterapii paliatywnej oraz drugiej linii chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę.

Tabela 37. Oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę: odsetki i źródła

Populacja	Wariant podstawowy		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Odsetek pacjentów	Źródło	Odsetek pacjentów	Źródło	Odsetek pacjentów	Źródło
Płaskonabłonkowy rak przełyku	■	Raport_eksperci	60%	Markocka-Mączka 2015	90%	KRN
Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy	■		70%	Patel 2018	100%	Założenie wnioskodawcy
Pierwsza linia chemioterapii paliatywnej: fluoropirymidyna + pochodne platyny	■		-	-	-	-
Druga linia chemioterapii paliatywnej	■		23%	Abraham 2020	23%	Abraham 2020
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■		■	Jaffe 2019	58%	Jaffe 2019

Tabela 38. Oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę: liczba nowych przypadków (KRN)

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

Populacja	Liczba nowych przypadków / rok			
	2021	2022	2023	2024
Druga linia chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne	■	■	■	■

Wielkości dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu drugiej linii zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w Polsce (tabela poniżej) oszacowano na podstawie opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów (Raport_eksperci). Wielkość przejęcia rynku w scenariuszu oszacowano przyjmując średnią z odpowiedzi ekspertów klinicznych (■). Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wielkości przejęcia rynku, wyznaczone w oparciu o minimalny (■) i maksymalny (■) poziom prognozowanych udziałów niwolumabu spośród wskazań ekspertów.

Tabela 39. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów (Raport_eksperci)

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	I, II i III rok	I rok	II i III rok
niwolumab	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
irynotekan	■	■	■
paklitaksel+karboplatyna	■	■	■
cisplatyna+fluorouracyl	■	■	■
metotreksat	■	■	■
fluoropirymidyna*	■	■	■
brak leczenia aktywnego**	■	■	■

* w analizie wpływu na budżet dla tej kategorii przyjęto koszty i zużycie zasobów dla substancji czynnej fluorouracyl

** brak kosztów w analizie wpływu na budżet

W AWB wnioskodawcy uwzględniono koszty związane z terapiami aktywnymi (substancji czynnych, podania leków, badań diagnostycznych i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych). W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że „postępowanie medyczne rozumiane jako leczenie objawowe dotyczy wszystkich pacjentów i nie jest kosztem różniącym”. Koszty niwolumabu, koszty podania niwolumabu, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach analizy podstawowej są spójne z założeniami w AE wnioskodawcy: patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA. Nie uwzględniono kosztów paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu, zakładając, 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 (■) oszacowano na podstawie komunikatu NFZ za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. (DGL 2018-2020), które wynosiły odpowiednio: 0,355, 0,521 i 0,014 PLN za 1 mg. Koszty podania paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu przyjęto na podstawie Katalogu grup – leczenie szpitalne oraz leczenia szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (4 i 14/2021/DSOZ). Natomiast koszty podania irynotekanu, fluorouracylu i cisplatyny przyjęto na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (180/2019/DGL). Założono, że monitorowanie terapii paklitakselem, karboplatyną oraz metotreksatem ma miejsce podczas

hospitalizacji związanych z podaniem leków, w ramach grup JGP. Natomiast miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach monitorowania chemioterapii dla irynotekanu, cisplatyny i fluorouracylu (270,40 PLN) przyjęto na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (180/2019/DGL).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ					
	z RSS			bez RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz 1						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz 2						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

*Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę w odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych po wprowadzeniu poprawek do arkusza kalkulacyjnego, dotyczących monitorowania paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu, oraz kosztu podania metotreksatu.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą: [redacted] w I roku, [redacted] w II roku i [redacted] w III roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted]).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych. Ankietowany przez Agencję ekspert wskazał na niższą liczbę pacjentów spełniających kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją (patrz rozdz. 6.3.1)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 3-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że w związku z wprowadzeniem programu lekowego odsetek pacjentów otrzymujących niwolumab będzie stopniowo rosnąć, tak, aby osiągnąć poziom docelowy [redacted]. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca założył, stopniowe włączanie pacjentów do programu na podstawie prognoz ankietowanych ekspertów. Ze względu na niepewność otrzymanych wyników w analizie wnioskodawcy przetestowano także skrajne wartości uzyskane w ankiecie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB uwzględniono 7 komparatorów (nie uwzględniono DCT), natomiast w ramach APD wskazano, że dla wnioskowanej technologii lekowej komparatorami są: DCT, PCT i IRI, a w AKL i AE wnioskowaną technologię porównywano z DCT i PCT.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NIWO nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zużycie niwolumabu jest spójne z deklarowaną we wniosku liczbą opakowań, wystarczającą na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB wnioskodawcy. We wniosku refundacyjnym zadeklarowano dostarczenie odpowiednio [redacted] W AWB wnioskodawcy nie podano liczby opakowań poszczególnych prezentacji leku, jednak z obliczeń na podstawie modelu wnioskodawcy wynika, że ogólne zużycie niwolumabu zostanie pokryte przez deklarowaną we wniosku liczbą opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości. W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych przetestowano w analizie wrażliwości alternatywne wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania ocenianej technologii lekowej (patrz rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia AWB przedstawione przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 2.6.6. AWB wnioskodawcy):

- „W analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych zaprezentowane na spotkaniu Advisory Board. Dodatkowo przeprowadzono również alternatywne kalkulacje wielkości docelowej grupy chorych w oparciu o dane pochodzące z literatury (rejestry 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.”
- „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.”

- [Redacted]
- [Redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza kalkulacyjnego, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. 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. W odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że „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.” Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, wskazał czas przeżycia w omawianej grupie chorych równy ok. 8 miesięcy.

Szacunki wnioskodawcy dotyczące nowych zachorowań na raka przełyku są zgodne z najnowszymi danymi KRN za 2019 r. (KRN 2021) – 1470, oraz opinią prof. dr hab. Jarosława Reguły – 1 500 na rok. Dodanie danych za 2019 na podstawie KRN 2021 do modelu elektronicznego wnioskodawcy zmniejszyło liczbę pacjentów w populacji docelowej jedynie o 1 osobę, tylko w wariancie maksymalnym w I i III roku horyzontu czasowego analizy, w związku z tym odstąpiono od obliczeń własnych. W przypadku liczebności populacji, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją prof. dr hab. Jarosław Reguła, wskazał niższą liczbę równą ok. 100 osób, przy której dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika byłyby niższe o ok. 35% w porównaniu z obliczeniami wnioskodawcy. Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C15 (wraz z rozszerzeniami) w 2018 r. wyniosła 4 972, w 2019 r. 8 089, a w 2020 r. 7 531 (średnio 6 864/rok). Także liczba pacjentów, którzy w ramach chemioterapii stosowali zarówno fluorouracyl, jak i cisplatynę lub karboplatynę w leczeniu raka przełyku w latach 2018-2020 jest wyższa od tej, oszacowanej przez wnioskodawcę (wyniosła kolejno: 894, 879, 539, patrz. rozdz. 3.3. AWA). Ze względu na brak danych dotyczących daty podania chemioterapii tj. informacji czy terapia była stosowana w skojarzeniu czy ww. substancje były przyjmowane oddzielnie, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Należy mieć jednak na uwadze, że uwzględnienie wyżej opisanej grupy pacjentów wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego.

Kolejne niepewności dotyczą założeń na podstawie których oszacowano wielkość populacji docelowej w wariancie maksymalnym. Mianowicie, bez podania wytłumaczenia, przyjęto niższe odsetki w porównaniu do analizy podstawowej, tj. odsetek pacjentów, dotyczący drugiej linii chemioterapii paliatywnej wg publikacji Abraham 2020 oraz odsetek pacjentów, dotyczący drugiej linii chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne wg publikacji Jaffe 2019.

Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, prognozowane udziały NIWO w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. Wnioskodawca założył stopniowe włączanie pacjentów do programu na podstawie prognoz ankietowanych ekspertów, zakładając także, iż część pacjentów obecnie nieleczonych

otrzyma terapię niwolumabem. Założenie to jest zgodne z opinią prof. dr hab. Jarosława Reguły (odsetek pacjentów leczonych objawowo, w tym pozostających na leczeniu objawowym w scenariuszu nowym: 30-40%). Jednocześnie na podstawie danych z udostępnionej Agencji przez NFZ bazy świadczeń wyodrębniono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C15, którzy w 2020 r. stosowali chemioterapię (z wyznaczeniem odsetków poszczególnych substancji, patrz. rozdz. 3.5. AWA): kapecytabina (1,1%), karboplatyna (13,9%), cisplatyna (22,5%), docetaksel (3%), doksorubicyna (0,7%), epirubicyna (1%), fluorouracyl (30,4%), irynotekan (5%), metotreksat (0,2%), mitomycyna (0,1%) lub paklitaksel (21,9%).

w porównaniu do obliczeń wnioskodawcy). Jednak ze względu na brak informacji dotyczących tego, w ramach której linii leczenia raka przelyku stosowane były ww. substancje odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Ponadto, wnioskodawca nie uwzględnił docetakselu w analizowanym rynku, tym samym założenia dotyczące komparatorów nie są spójne z przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że większość kosztów analizy wpływu na budżet opierała się na oszacowaniach dokonanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- wariant minimalny analizy;
- wariant maksymalny analizy;
- alternatywne oszacowanie populacji docelowej: patrz tab. 26., rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA
- alternatywne udziały niwolumabu;
- zakres przejęcia rynku przez niwolumab;
- czas osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumab;
- alternatywne RDI;
- alternatywne wartości dla kosztu diagnostyki i monitorowania niwolumabem tj.: z uwzględnieniem kosztu testu ciężowego oraz kosztów świadczeń dla tomografii komputerowej (badanie bez kontrastu oraz bez i ze wzmocnieniem kontrastowym).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Warianty - parametry (nr wariantu)		Wydatki inkrementalne [PLN] Perspektywa NFZ					
		z RSS			bez RSS		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy							
Wariant minimalny (1)							
Wariant maksymalny (2)							
Oszacowanie populacji docelowej	Minimum (3)						
	Maksimum (4)						

Warianty - parametry (nr wariantu)		Wydatki inkrementalne [PLN] Perspektywa NFZ					
		z RSS			bez RSS		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Przejęcie rynku (53,6% - analiza podstawowa)	Minimum -40% (5)						
	Maksimum - 67% (6)						
Przejęcie rynku wyłącznie od chemioterapii (7)							
Czas osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku niwolumab (12 mies. – analiza podstawowa)	6 mies. (8)						
	18 mies. (9)						
RDI=100% (10)							
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym (analiza podstawowa: 2 043,66 PLN)	Minimum (1 324,03 PLN)*						
	Maksimum (2 783,37 PLN)*						
Scenariusz minimalny (Kombinacja wariantów 1, 5, 7 oraz 9)							
Scenariusz maksymalny (Kombinacja wariantów 2, 6, 8, oraz 10)							

*Alternatywne parametry uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości w odpowiedzi na wymagania minimalne; wyniki skorygowane przez analityka Agencji po wprowadzeniu zmian do arkusza kalkulacyjnego, dotyczących monitorowania paklitakselu, karboplatyny i metotreksatu, oraz kosztu podania metotreksatu (patrz rozdz. 6.2 niniejszej AWA).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie (314-321 pacjentów/rok; patrz. rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA). Jednak wnioskodawca zaznaczył, że „założenia przyjęte w tym wariantie cechuje duży stopień niepewności (podobnie jak wariant zakładający minimalną wartość parametrów wyznaczających wielkość tej grupy).” Oszacowany wzrost wydatków płatnika publicznego dla tego wariantu (nr 3) wyniósł: w III roku w wariantie z RSS (bez RSS odpowiednio:

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W AWB wnioskodawcy koszty irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu oszacowano na podstawie komunikatu DGL obejmującym okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. (DGL 2018-2020).

Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. (DGL 2018-2021) średnie ceny irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu za 1 mg w 2021 r. (dane za okres: styczeń-lipiec) były niższe względem ceny z komunikatu uwzględnionego w analizach wnioskodawcy (ceny podane przez wnioskodawcę: 0,355 PLN, 0,521 PLN i 0,0138 vs nowy Komunikat DGL: 0,326 PLN, 0,511 PLN i 0,0137 PLN).

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem powyższych danych i modelu elektronicznego wnioskodawcy (w modelu zmieniono wyłącznie koszty 1 mg irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu, pozostałe parametry pozostawiono bez zmian).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Oszacowania Agencji – koszty inkrementalne, wariant z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy			
Uwzględnienie ceny irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu w wariantcie z RSS na podstawie komunikatu DGL 2018-2021			

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „przedstawienie rozwiązania oszczędnościowego, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości, co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Opdivo (niwolumab).”

W ramach AR wnioskodawca zaproponował „wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne)”. Zaprezentowano „(...) skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej 1120.0, Lenalidomid. W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na cenę hurtową pierwszego odpowiednika (w przypadku wprowadzenia kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, co w konsekwencji gwarantuje uzyskanie co najmniej 25% poziomu oszczędności dla płatnika publicznego).”

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych nawet do 5 miesięcy po zakończeniu terapii, analitycy Agencji proponują rozważenie wprowadzenia zapisów umożliwiających monitorowanie bezpieczeństwa u pacjenta we wskazanym okresie po zakończeniu terapii NIWO.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Jarosław Reguła, nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz.>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Opdivo, niwolumab oraz nivolumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, SMC 2021) oraz 2 negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych uznano, że stosowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z chemioterapią taksanami (SMC) oraz spełnia kryteria NICE, dotyczące oceny leczenia końca życia (NICE). Jednak szacunki, dotyczące opłacalności są niepewne, stąd wprowadzono warunek dostarczenia przez firmę niwolumabu zgodnie z umową handlową. W rekomendacjach negatywnych wskazano na niepewność przedstawionych korzyści klinicznych (ograniczenia badania ATTRACTION III) (SMC) oraz nieakceptowalne koszty (NCPE). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla leku Opdivo (niwolumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej terapii skojarzonej z udziałem pochodnej platyny i fluoropirymidyny	<p><u>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</u></p> <p>NICE zaleca niwolumab, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w omawianym wskazaniu, pod warunkiem, że firma dostarczy niwolumab zgodnie z umową handlową.</p> <p>Zdaniem NICE dowody z badania klinicznego (Attraction-3) sugerują, że niwolumab nie wydłuża życia bez progresji w porównaniu z taksanami. W badaniu wskaźnik zgonów w pierwszych 3 miesiącach leczenia był wyższy w przypadku niwolumabu, niż w przypadku taksanów, mimo że z badania wykluczono osoby, których oczekiwana długość życia była krótsza niż 3 miesiące. Po upływie tego okresu dowody sugerują, że pacjenci leczeni niwolumabem żyją dłużej w porównaniu z leczeniem taksanami.</p> <p>NICE uznał, że terapia niwolumabem spełnia kryteria NICE, dotyczące oceny leczenia końca życia. Komitet zwrócił uwagę, że szacunki, dotyczące opłacalności są niepewne, ale prawdopodobnie mieszczą się w granicach tego, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS (ang. National Health Service).</p>
SMC 2021		<p><u>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</u></p> <p>Konsorcjum, biorąc pod uwagę opinię PACE (Patient and Clinician Engagement) zaakceptowało niwolumab w monoterapii do użytku w ramach NHS Scotland.</p> <p>Zdaniem SMC dowody z badania III fazy (Attraction-3) sugerują, że leczenie niwolumabem znacząco poprawiło przeżycie całkowite w porównaniu z chemioterapią taksanami.</p> <p>Niwolumab jest rekomendowany wyłącznie pod warunkiem uwzględnienia kosztów terapii, które zapewnią kosztową użyteczność lub niższych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021		<p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>Komitet uważa, że niwolumab w monoterapii, przy obecnym stanie danych, nie powinien być refundowany w ocenianym wskazaniu i prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>Komitet uznał wyższość niwolumabu nad monoterapią taksanami (docetakselem lub paklitakselem) w zakresie przeżycia całkowitego – 2,5 mies. (na podstawie badania ATTRACTION-III) oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z taksanami. Jednak zwrócił uwagę na następujące ograniczenia badania ATTRACTION III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadmierna śmiertelność obserwowana w ramieniu niwolumabu w porównaniu z chemioterapią w ciągu pierwszych 5 miesięcy od randomizacji (brak konkretnego czynnika związanego z tymi wczesnymi zgonami); • ograniczenia dotyczące populacji (w większości pacjenci z Azji); • wykluczenie pacjentów w złym stanie ogólnym (wynik ECOG \geq 2), którzy zdaniem Komitetu są najliczniej reprezentowani w praktyce na tym etapie choroby; <p>brak możliwości wnioskowania o przeżyciu bez progresji oraz brak wiarygodnych danych na temat jakości życia (kryterium eksploracyjne i badanie otwarte).</p>
NCPE 2021		<p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>NCPE na podstawie rapid review uznał, że wykonanie pełnego HTA nie jest zasadne. NCPE nie zaleca refundacji niwolumabu w proponowanej cenie.</p>

Odnaleziono także dokument AWMSG 2020, który informuje o wykluczeniu niwolumabu w przypadku wcześniej leczonego nieoperacyjnego, zaawansowanego lub nawrotowego raka przetyku, ze względu na ocenę NICE (NICE 2020), która w dniu wydania opinii AWMSG 2020 była negatywna ze względu na nieznaną wtedy szacunki dotyczące opłacalności (pozytywna ocena NICE została opublikowana 15 czerwca 2021 r.).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opdivo (niwolumab), fioł. 4 ml (kod EAN: 05909991220501) Opdivo (niwolumab), fioł. 10 ml (kod EAN: 05909991220518)		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania, brak ograniczeń	Nie
Belgia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania, brak ograniczeń	Tak (nie podano szczegółów)
Bułgaria	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Chorwacja	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak pęcherza moczowego, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Cypr	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Czechy	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Dania	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Estonia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina. Brak ograniczeń.	Nie
Finlandia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania, brak ograniczeń	Nie
Francja	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Grecja	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Hiszpania	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Holandia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (1 & 2L), Rak pęcherza moczowego, Opdivo+Yervoy (1L raka płuca). Brak ograniczeń.	Tak (nie podano szczegółów)
Irlandia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Opdivo (AdjMel). Brak ograniczeń.	Nie
Islandia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Liechtenstein	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie
Litwa	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Luksemburg	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie

Państwo	Opdivo (niwolumab), fiol. 4 ml (kod EAN: 05909991220501) Opdivo (niwolumab), fiol. 10 ml (kod EAN: 05909991220518)		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Niemcy	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania, brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Portugalia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, NDRP (2L), Brak ograniczeń.	Nie
Rumunia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Słowacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Szwajcaria	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie
Szwecja	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Węgry	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	Nie
Wielka Brytania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA, w tym w 4 krajach refundowany jest we wnioskowanym wskazaniu (na 31 wskazanych). We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich krajach refundacja odbywa się zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem lub w określonej grupie pacjentów, bez dodatkowych ograniczeń. W 2 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 22.11.2021 r., znak PLR.4500.788.2021.12.PBO, PLR.4500.787.2021.12.PBO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji dla objęcia refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501 oraz Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (znajduje się już w refundacji w innych wskazaniach). Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Płaskonabłonkowy rak przełyku jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny: rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku. Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (< 10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż.; > 90% nowotworów złośliwych przełyku stanowią: rak płaskonabłonkowy (1/2 przypadków, w środkowej części przełyku, zachorowalność spada) i gruczolakorak.

Liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku w Polsce w 2019 r. wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności ASW w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet. Liczba zgonów z powodu raka przełyku w Polsce, w 2019 r. wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał: chemioterapię taksanami (monoterapia): docetakselem i paklitakselem, a także irynotekan.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT (badanie rejestracyjne ATTRACTION-3) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIWO z monoterapią taksanami (DTC i PCT) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Włączono także 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej: Lee 2020.

W analizie wnioskodawcy, zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79). W grupie NIWO w 36 mies. okresie obserwacji zmarło 85% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej: 89%. W grupie pacjentów leczonych NIWO stwierdzono wyższy względem CHT wskaźnik przeżycia całkowitego w każdym z analizowanych okresów

obserwacji: 12-mies. (NIWO: 47% vs CHT: 34%), 18-mies. (NIWO: 31% vs CHT: 21%), 24-mies. (NIWO: 20% vs CHT: 13%) oraz 36-mies. (NIWO: 15% vs CHT: 9%).

Natomiast dla porównania NIWO z poszczególnymi rodzajami CHT, dla porównania NIWO vs DCT w obu analizowanych okresach obserwacji (12 mies. i 18 mies.) wskaźnik przeżycia całkowitego był mniejszy u pacjentów z grupy NIWO niż z grupy DCT (odpowiednio: 34% vs 35% i 21% vs 23%). W przypadku porównania NIWO z PCT wskaźnik przeżycia całkowitego był porównywalny w obu grupach po 12 mies. obserwacji (NIWO: 34% vs PCT: 34%), a po 18 mies. obserwacji wyższy w grupie NIWO względem PCT (NIWO: 21% vs PCT: 20%).

Mediana PFS była krótsza w grupie stosującej NIWO niż w grupie otrzymującej CHT – zarówno w krótszym okresie obserwacji (17,6 mies.: NIWO: 1,7 mies. vs CHT: 3,4 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.: NIWO: 1,7 mies. vs CHT: 3,4 mies.), jednakże w obu okresach obserwacji (tj. 17,6 mies. i 36,04 mies.), różnice między porównywanymi grupami (tj. NIWO vs CHT) nie osiągnęły istotności statystycznej. Podczas 6. 12. oraz 18-miesięcznego okresu obserwacji odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w porównywanych grupach wynosił odpowiednio: w grupie NIWO: 24% vs CHT: 17%, NIWO: 12% vs CHT: 7% oraz NIWO: 9% vs CHT: 4%.

Zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji mniejszy odsetek pacjentów w grupie NIWO w porównaniu do grupy CHT osiągnął obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) (odpowiednio: w krótszym okresie obserwacji: NIWO: 19% vs CHT: 22%, a w dłuższym okresie obserwacji: NIWO: 19% vs CHT: 21,5%), częściową odpowiedź na leczenie (PR) (odpowiednio: NIWO: 19% vs CHT: 20% oraz NIWO: 18% vs CHT: 20%), jednakże różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic dla porównania NIWO vs CHT w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji w grupie NIWO u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów niż w grupie kontrolnej stwierdzono progresję choroby (odpowiednio: 55% vs 32%, NNH=5 i 54% vs 32%, NNH=5).

Wśród pacjentów leczonych NIWO odnotowano istotną statystycznie niższą względem grupy CHT częstość występowania stabilizacji choroby podczas obu analizowanych okresów obserwacji (dla obu: 18% vs 41%).

Podczas krótszego okresu obserwacji (17,6 mies.), w grupie NIWO w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CHT, jak również w porównaniu z terapią poszczególnymi taksanami stosowanymi w monoterapii: DTC lub PCT, stwierdzono późniejsze wystąpienie odpowiedzi na leczenie (TTR). Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w grupie NIWO w porównaniu z grupą CHT, a także w porównaniu z DTC i z PCT. Wśród pacjentów leczonych NIWO obserwowano niższe względem CHT odsetki pacjentów, u których wystąpiła kontrola choroby, a różnice między porównywanymi grupami są istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii.

W badaniu ATTRACTION-3 ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. W okresie obserwacji wynoszącym 42 tyg., stwierdzono ogólną znaczącą, istotną statystycznie, poprawę jakości życia w trakcie leczenia pacjentów, którym podawano NIWO w porównaniu z tymi, którym podano CHT, zarówno w skali EQ-5D-3L VAS (różnica średnich zmian punktacji EQ-5D-3L VAS (NIWO vs CHT): 6,9 pkt. (95% CI: 3,0; 10,9)), jak i wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) (różnica średnich zmian punktacji EQ-5D-3L IU (NIWO vs CHT): 0,076 (95% CI: 0,011; 0,142); p=002).

Autorzy badania ATTRACTION-3 wskazują, iż w odniesieniu do EQ-5D-3L VAS obserwowana poprawa w tygodniach 18-30 jest istotna klinicznie oraz statystycznie, a w odniesieniu do EQ-5D-3L IU obserwowana w tygodniach 24-42 poprawa jest klinicznie znacząca (odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika użyteczności stanu zdrowia w 24 tygodniu obserwacji względem baseline (p= 0,002)).

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) była większa w grupie NIWO (4,3 mies.) w porównaniu do grupy CHT (2,7 mies.). Autorzy badania ATTRACTION-3 oszacowali, iż w grupie NIWO ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L jest o 35% niższe od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO.

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (wskaźnik użyteczności stanu zdrowia) również była większa w grupie NIWO (4,2 mies.) w porównaniu do grupy CHT (2,9 mies.). Autorzy badania ATTRACTION-3 oszacowali, iż w grupie NIWO ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L jest o 27% niższe od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIWO.

Skuteczność praktyczna

Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13,8 miesiąca. Mediana OS wyniosła 7,4 miesiąca, a mediana PFS: 2,1 miesiąca. 19% pacjentów osiągnęło PR, zaliczonej następnie do ORR. U kolejnych 19% pacjentów stwierdzono SD, natomiast u 51% doszło do PD.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 mies., a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 miesiąca.

Analiza bezpieczeństwa

W grupie NIWO stwierdzono 11 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% pacjentów), 2 spośród nich związane było z występującymi podczas leczenia AEs: śródmiąższową chorobą płuc oraz zapaleniem płuc. Natomiast w grupie kontrolnej zareportowano 9 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (4% pacjentów), wśród których 3 były związane z AEs związanymi z leczeniem: śródmiąższową chorobą płuc, zapaleniem płuc oraz ropniem rdzenia kręgowego.

W grupie stosującej NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT dochodziło do utraty pacjentów z badania (NNT=17). Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w utracie pacjentów z badania z poszczególnych przyczyn: progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego czy AEs.

Ogółem AEs stopnia 1. lub 2. wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż CHT (NNH=7), natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIWO w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT raportowano AEs stopnia 3. (NNT=4) oraz AEs stopnia 4. (NNT=6). W odniesieniu do AEs stopnia 5. oraz AEs prowadzących do utraty pacjentów różnice pomiędzy porównywanymi grupami (NIWO vs CHT) nie były istotne statystycznie. W grupie NIWO odnotowano istotnie statystycznie niższą niż w grupie CHT częstość występowania większości ocenianych poszczególnych AEs 1. lub 2. stopnia takich jak: łysienie, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, ból stawów, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia, neutropatia obwodowa (sensoryczna) i neuropatia obwodowa. Ponadto, różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO względem CHT stwierdzono w zakresie częstości występowania następujących AEs 3. stopnia: zmniejszony apetyt, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia i gorączka neutropeniczna, a także zmniejszonej liczby neutrofilii i neutropenii 4. stopnia.

Dane z dłuższego okresu obserwacji badania ATTRACTION-3 wskazują, iż większość AEs związanych z leczeniem raportowano w pierwszych trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii NIWO (głównie: skórne AEs, AEs ze strony układu pokarmowego i AEs endokrynologiczne). Natomiast częstość występowania AEs związanych z leczeniem w miesiącach 6-9 oraz latach 1-3 była porównywalna.

Profil bezpieczeństwa na podstawie badania skuteczności praktycznej

W badaniu Lee 2020 u 17% pacjentów wystąpiły związane z leczeniem AEs: 8 przypadków niedoczynności tarczycy (2. stopnia), 2 przypadki zapalenia płuc (oba 1. stopnia) oraz 1 przypadek zapalenia okrężnicy (3. stopnia). Do dyskontynuacji leczenia doszło tylko w przypadku pacjenta, u którego stwierdzono zapalenie okrężnicy 3. stopnia.

Ogółem, z badania utracono 81% pacjentów, najczęstszą tego przyczyną była progresja choroby (83%).

Według ChPL Opdivo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem w monoterapii należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność (notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, limfocytopenia, hiperglikemia (notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia (notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

W ramach AE dla porównania NIWO vs CHT taksanami (DTC, PCT) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (20 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce chemioterapii (docetaksel lub paklitaksel), niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIWO vs CHT wyniósł [REDACTED]

Wartość [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: dla opakowania leku Opdivo fioł. á 4 ml: z RSS: [REDACTED] (bez RSS: [REDACTED]) dla opakowania leku Opdivo fioł. á 10 ml: [REDACTED] (bez RSS: [REDACTED]) (bez RSS: [REDACTED]) (bez RSS: [REDACTED])

Oszacowane wartości progowe, [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku przeprowadzenia porównania NIWO z jednym ze wskazanych komparatorów: irynotekanem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Największy wpływ na wyniki AE miało uwzględnienie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości alternatywnej długości horyzontu czasowego (5 lat), testowanie braku różnicowania względem terapii ogółem w ramach testowania alternatywnych wartości użyteczności oraz uwzględnienie alternatywnych rozkładów dla OS dla NIWO. Testowanie tych parametrów wpływało na zmianę wnioskowania w wariancie z RSS: oszacowane dla nich wartości ICUR przekraczały wartość proggu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków NFZ związanych z objęciem refundacją NIWO w ramach zaproponowanego programu lekowego. Założono, że NIWO będzie przejmował rynek [REDACTED]

[REDACTED] Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą: [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku i [REDACTED] w III roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [REDACTED])

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych nawet do 5 miesięcy po zakończeniu terapii NIWO, analitycy Agencji proponują by rozważyć wprowadzenie zapisów umożliwiających monitorowanie bezpieczeństwa u pacjenta we wskazanym okresie po zakończeniu terapii wnioskowaną technologią lekową.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, SMC 2021) oraz 2 negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych uznano, że stosowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z chemioterapią taksanami (SMC) oraz spełnia kryteria NICE, dotyczące oceny leczenia końca życia (NICE). Jednak szacunki, dotyczące opłacalności są niepewne, stąd wprowadzono warunek dostarczenia przez firmę niwolumabu zgodnie z umową handlową W rekomendacjach negatywnych wskazano na niepewność przedstawionych korzyści klinicznych (ograniczenia badania ATTRACTION III) (SMC) oraz nieakceptowalne koszty (NCPE).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z jednym z komparatorów: irynotekanem.

Analiza ekonomiczna: nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z jednym z komparatorów: irynotekanem.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chin 2021** Chin K., et al.: Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase 3 study of nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. ASCO Virtual Gastrointestinal Cancers Symposium, Jan 15–17, 2021.
- Kato 2019** Kato K., 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 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.
- Lee 2020** Lee J, et al.: Nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma and the predictive role of PD-L1 or CD8 expression in its therapeutic effect. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 Oct 29.
- Pelosof 2020** Pelosof L., et al.: Benefit-Risk Summary of Nivolumab for the Treatment of Patients with Unresectable Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Prior Fluoropyrimidine- and Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist.* 2020 Dec 20.
- Takahashi 2021** Takahashi M., et al.: Nivolumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (ATTRACTION-3). *Esophagus.* 2021 Jan;18(1):90-99.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2021** Alberta health service, Esophageal Cancer, 2021, Clinical Practice Guideline GI-009 – Version 6, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> (dostęp: 21.01.2022 r.)
- ASCO 2020** Shah MA. et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline, American Society of Clinical Oncology, 2020, Volume 38, Issue 23, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00866>
- ASCO 2021** Shah MA. et al. Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update, *Journal of Clinical Oncology*, American Society of Clinical Oncology, 2021, Volume 39, Issue 28, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01831>
- AWSMG 2020** nivolumab (Opdivo®) - All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/nivolumab-opdivo10/> (dostęp: 21.01.22 r.)
- ESMO 2016** Lordick F. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw329
- HAS 2021** OPDIVO (nivolumab), anti-PD1 antibody, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY, 21.07.2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19125_OPDIVO_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_CT19125.pdf (dostęp: 18.01.2022 r.)
- HCOG-SG 2019** Fountoulakis A. et al. Consensus statement of the Hellenic and Cypriot Oesophageal Cancer Study Group on the diagnosis, staging and management of oesophageal cancer, *Updates in Surgery* (2019) 71:599–624, <https://doi.org/10.1007/s13304-019-00696-3>
- NCPE 2021** Nivolumab (Opdivo®) as monotherapy for unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (2L). HTA ID: 20057, <https://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-as-monotherapy-for-unresectable-advanced-recurrent-or-metastatic-oesophageal-squamous-cell-carcinoma-2l-hta-id-20057/> (dostęp:18.01.2022 r.)
- NICE 2020** Appraisal consultation document – nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer, Issue date: October 2020, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10222/documents/129> (data dostępu: 18.01.2022 r.)
- NICE 2021** Nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer (TA707), Technology appraisal guidance, Published: 15 June 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/resources/nivolumab-for-previously-treated-unresectable-advanced-or-recurrent-oesophageal-cancer-pdf-82611078145477> (dostęp: 18.01.2022 r.)
- PTOK 2015** Potemski P. et al. Nowotwory układu pokarmowego, Aktualizacja na dzień 02.12.2015, http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (dostęp: 21.01.2022 r.)

SMC 2021 The Scottish Medicines Consortium (SMC): Medicine: nivolumab (brand name: Opdivo). SMC2362; Published 09 August 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6177/nivolumab-opdivo-final-july-2021-for-website.pdf> (dostęp: 18.01.2022 r.)

Pozostałe publikacje

- Abraham 2020** Abraham P. et. al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Ad-vanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Adv Ther* (2020) 37:3392–3403
- Bray 2020** Bray F., et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji: 8.12.2021 r.)
- DGL 2018-2020** 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.
- DGL 2018-2021** 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 lipca 2021 r.
- Golicki 2010** Golicki D., et. al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health*, vol 13, no 2 (2010), 289-297.
- Informator o umowach NFZ** Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>
- Jaffe 2019** 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
- Komunikat NFZ za 01.2018 r. – 12.2020 r.** Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r.
- KRN** Wojciechowska U., Didkowska J.: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp dnia: 14.01.2022 r.)
- KRN 2020** Wojciechowska U. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (dostęp: 27.01.2022 r.)
- KRN 2021** Didkowska J. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf (dostęp: 20.01.2022 r.)
- MAHTA 2018** MAHTA, Kyprolis (krafilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYP_ROLIS_\[kafilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYP_ROLIS_[kafilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf).
- Markocka-Mączka 2015** Markocka-Mączka K. et. al. Problemy radykalnego leczenia raka przełyku, *Zdrowie i Dobrostan* 1/2015
- Mokrowiecka 2021** Mokrowiecka A., i in.: Rak Przełyku. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3>. (dostęp dnia: 14.01.2022 r.)
- Mokrowiecka 2021** Mokrowiecka A., i in.: Rak Przełyku. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3>. (dostęp dnia: 14.01.2022 r.)
- Obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
- Patel 2018** 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.
- Raport_eksperti** Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii płaskonabłonkowego raka przełyku, raport z badanie ankietowego przedstawiony przez wnioskodawcę, 2021.
- Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ** Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].

Zarządzenie Nr 162/2020/DGL	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [z późniejszymi zmianami].
Zarządzenie Nr 180/2019/DGL	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2021 r. z w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].
Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ	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].
Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ	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 74/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [wraz z późniejszymi zmianami]
Zhang 2020	Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. Future Oncol. 2020 Jun;16(17):1189-1198.

