

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym  
rakiem urotelialnym miejscowo  
zaawansowanym lub z przerzutami po  
niepowodzeniu wcześniejszej terapii  
opartej na pochodnych platyny

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2017

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

#### **Zamawiający**

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

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>14</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>15</b>
<b>6 Dyskontowanie</b> .....	<b>16</b>
<b>7 Model</b> .....	<b>17</b>
7.1 Strategia analityczna .....	17
7.2 Struktura modelu .....	17
7.3 Parametry modelu .....	19
7.3.1 Skuteczność analizowanych terapii .....	19
7.3.1.1 Wybór modelu parametrycznego dla PFS i OS dla niwolumabu .....	19
7.3.1.2 Względne efekty leczenia dla każdej interwencji vs niwolumab .....	20
7.3.1.3 Ekstrapolacja efektów leczenia .....	21
7.3.2 Bezpieczeństwo .....	22
7.3.3 Użyteczności stanów zdrowia .....	22
7.3.4 Koszty .....	22
7.4 Dane wejściowe modelu .....	23
7.4.1 Skuteczność leczenia .....	23
7.4.1.1 Interwencja i komparatory .....	23
7.4.1.2 Niwolumab PFS i OS .....	23
7.4.1.3 Komparatory - względny wpływ na PFS i OS .....	29
7.4.2 Bezpieczeństwo .....	34
7.4.2.1 Zdarzenia niepożądane dla niwolumabu .....	34
7.4.2.2 Zdarzenia niepożądane dla komparatorów .....	34
7.4.3 Wartości użyteczności stanów zdrowia .....	35
7.4.4 Parametry kosztowe .....	36
7.4.4.1 Koszty analizowanych leków .....	37
7.4.4.2 Koszty podania analizowanych leków .....	37

---

7.4.4.3	Koszty przed progresją .....	38
7.4.4.4	Koszty chemioterapii stosowanej po progresji .....	38
7.4.4.5	Koszty po progresji .....	39
7.4.4.6	Opieka końca życia .....	39
7.4.4.7	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	39
7.5	Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	40
7.6	Walidacja modelu .....	43
7.6.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	43
7.6.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	44
7.7	Analiza wrażliwości .....	45
7.7.1	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	45
7.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	47
7.8	Analiza progowa .....	47
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy [REDACTED] .....</b>	<b>48</b>
8.1	Analiza podstawowa .....	48
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	49
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	50
8.4	Analiza progowa .....	52
<b>9</b>	<b>Wyniki analizy - wariant [REDACTED] .....</b>	<b>53</b>
9.1	Analiza podstawowa .....	53
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	54
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	55
9.4	Analiza progowa .....	57
<b>10</b>	<b>Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych .....</b>	<b>58</b>
10.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię .....	58
10.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną .....	58
10.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	
	59	
<b>11</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>60</b>
<b>12</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>66</b>
<b>14</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>15</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>69</b>

---

15.1	Treść ankiety.....	69
15.1.1	Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	69
15.1.2	Określenie aktualnej praktyki klinicznej leczenia mUC .....	72
15.1.3	Badanie zużycia zasobów.....	73
15.1.3.1	Zużycie zasobów związanych z podaniem leków.....	73
15.1.3.2	Zużycie zasobów w trakcie aktywnego leczenia ( <i>pre-progression</i> ).....	74
15.1.3.3	Zużycie zasobów w okresie po progresji choroby (BSC).....	76
15.1.3.4	Opieka końca życia (opieka paliatywna) .....	78
15.1.3.5	Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia.....	80
15.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	84
15.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	88
15.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ .....	92
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>95</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>96</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>99</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CI</b>	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> )
<b>DI</b>	<i>deviance information criterion</i>
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NA</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>mUC</b>	przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIV</b>	niwolumab
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>■</b>	■

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z ██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

### Strategia analityczna

W analizie, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę ██████████. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez Precision Health Economics. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty nabycia i podania niwolumabu i chemioterapii ██████████, koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia. Użyteczności stanów zdrowia przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

Model został oparty o strukturę „czas w stanie zdrowia” („*time-in-state*”). Dla niwolumabu parametry krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań jednoramiennych CheckMate 275 i CheckMate 032. Dane były dostępne w ok. 21 miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy modelu ekonomicznego, konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych. Krzywe PFS i OS dla komparatorów uzyskano poprzez porównanie względnych efektów leczenia uzyskanych na podstawie porównania pośredniego do krzywych PFS i OS dla niwolumabu. Krzywe te opisywały odsetek pacjentów w każdym z trzech stanów zdrowia (przed progresją, po progresji i zgon) dla każdej interwencji. Wykorzystano model regresji opracowany przez autorów modelu (patrz Analiza kliniczna).

### Struktura i parametry analizy

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniach dla niwolumabu wynosiła 66 lat i 65,5 roku), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 1 miesiąc (30,4 dnia; 365/12 dni). W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych, natomiast dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych, opierając się przy tym na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, koszty leków).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto przeprowadzono także analizę progową.

## Wyniki

Analiza [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ:

- Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do [REDAKTOWANE] liczby lat życia (2,67 vs 0,95) i lat życia skorygowanych o jakość (2,17 vs 0,79) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.
- Stosowanie niwolumabu powodowało wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (1,38 QALY) w porównaniu do [REDAKTOWANE].
- Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z [REDAKTOWANE] wynikały m.in. z wydłużenia czasu do progresji.
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE].**

Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

## Wnioski

Ze względu na dostępność badań jednoramiennych dla niwolumabu i wykorzystanie metod statystycznych do określenia względnych efektów leczenia, wyniki należy interpretować przez pryzmat ograniczeń danych i metody. Należy, jednak wskazać, że przy dążeniu do numerycznego porównania wyników badań jednoramiennych oraz do oszacowania współczynników kosztowej efektywności, konieczna jest akceptacji naturalnych ograniczeń.

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym jest opcją kosztowo-efektywną przy [REDAKTOWANE]. Wartość współczynnika ICUR ([REDAKTOWANE] w przypadku analizy z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]), wynika m.in. [REDAKTOWANE].

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności,



rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych *National Comprehensive Cancer Network* 2017. W przypadku leczenia raka urotelialnego niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny
interwencja (I)	nivolumab (Opdivo®)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• [redacted]</li></ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"><li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)</li><li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta</li></ul>
horyzont czasowy	30 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"><li>• na podstawie badań klinicznych</li></ul> użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"><li>• na podstawie badania klinicznego</li></ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w ramach badania ankietowego</li></ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li><li>• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li></ul>

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Lek dostępny w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

### Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach katalogu B. Lek dostępny w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

### Poziom odpłatności

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14. ustawy) (Ustawa refundacyjna 2011), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności bezpłatny.

**W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym są refundowane (chory ponosi część kosztów monitorowania choroby i leczenia zdarzeń niepożądanych), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i perspektywę wspólną, tj. NFZ i chorego. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany znikomy wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediany wieku chorych w badaniach dla niwolumabu wynosiły 66 lat i 65,5 roku), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

## 4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.”

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania niwolumabu z ██████████

██████████ ustalono dożywotni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem, co jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych.

Zgodnie z danymi GUS na 2016 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata (GUS trwanie życia). Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku 65 lat, zgodnie z początkową charakterystyką chorych biorących udział w badaniach klinicznych (mediana wieku chorych biorących udział w badaniu CheckMate 275 wynosiła 66 lat; zakres: 38-90), uznano 30-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym (30 lat).

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczynania leczenia, a wyłączani w momencie zgonu lub po upływie 30 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy.

Wyniki badania randomizowanego II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu CheckMate 275 (Sharma 2017) wskazują, że mediana OS wyniosła 8,74 miesiąca, natomiast w badaniu CheckMate 032 (Sharma 2016) mediana OS wyniosła 9,7 miesiąca. Wyniki modelu wykazały, że do 29 roku w grupie niwolumabu, ██████████ ██████████ nastąpił zgon 99% pacjentów w modelu. W związku z tym wybrano 30-letni horyzont czasowy. Można przyjąć, że przyjęty horyzont czasowy odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 1 miesiąc (30,4 dnia; 365/12 dni). W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.



## 6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

## 7 Model

### 7.1 Strategia analityczna

W analizie, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model udostępniony przez Wnioskodawcę - firmę ██████████.

Model pierwotnie został opracowany przez Precision Health Economics w programie MS Excel.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii niwolumabem, ██████████, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wartości użyteczności uzyskane w badaniach klinicznych przeliczono z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących użyteczności, zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

### 7.2 Struktura modelu

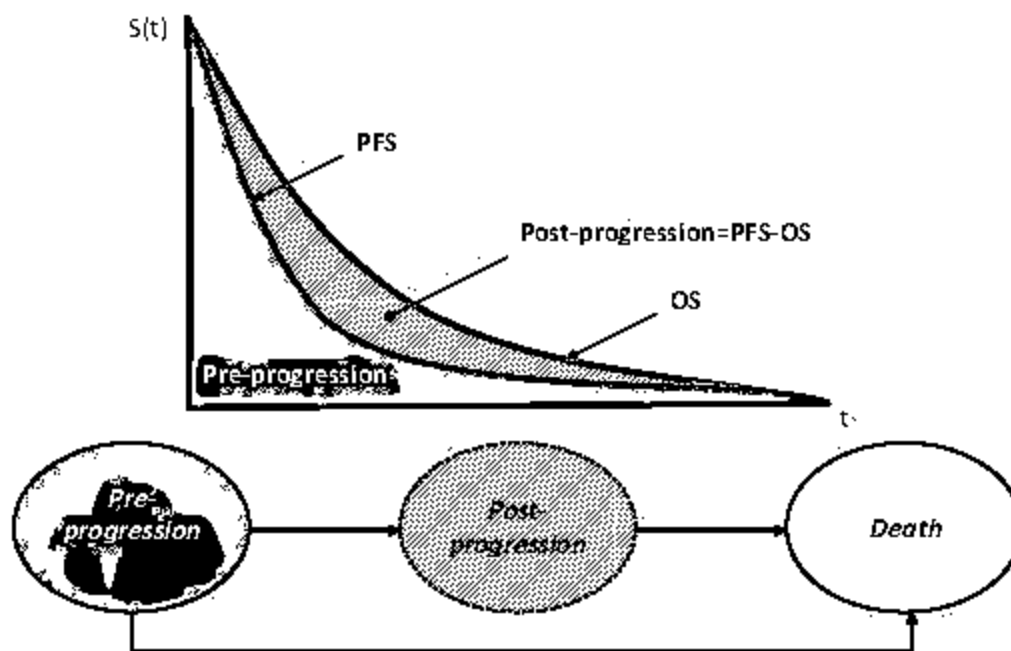
Model został oparty o strukturę „czas w stanie zdrowia” („*time-in-state*”; inaczej „model podzielonego przeżycia” lub model „pola pod krzywą”). Schemat struktury modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Chorzy w stanie przed progresją choroby otrzymują leczenie II linii (niwolumab lub komparator) i obserwuje się u nich albo chorobę stabilną albo odpowiedź na leczenie. Czas trwania terapii II linii określono jako czas przebywania w stanie przed progresją choroby. Ze stanu przed progresją choroby chorzy mogą przechodzić bezpośrednio do stanu zgon lub do stanu po progresji choroby, w którym otrzymują kolejne leczenie przed wystąpieniem zgonu. Uwzględniono stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego przez cały okres trwania stanu po progresji choroby, natomiast długość stosowania chemioterapii przyjęto na 2 cykle po progresji. Odsetek chorych stosujących chemioterapię po progresji choroby przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

Odsetek chorych w stanie przed progresją choroby zmniejsza się w czasie zgodnie z uzależnionym od leczenia, zmiennym w czasie, hazardem względnym (ang. *hazard ratio*) wyjścia ze stanu przed progresją, które odpowiada przeżyciu wolnemu od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Odsetek chorych, u których wystąpił zgon zwiększa się w czasie zgodnie z uzależnionym od leczenia, zmiennym w czasie, hazardem względnym (ang.

hazard ratio) zgonu, które odpowiada przeżyciu całkowitemu (ang. *overall survival*, OS). Różnicę pomiędzy odsetkiem chorych żywych a odsetkiem chorych przed progresją choroby stanowią chorzy w stanie po progresji choroby:

Ryc. 1. Struktura modelu.



W modelu nie oddzielono obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed progresją choroby z powodu niewystarczających danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia w literaturze.

W modelu uwzględniono wybrane zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 związane ze stosowaniem II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Założono, że wystąpienie tych zdarzeń będzie wpływać na zwiększenie kosztów związanych z leczeniem, a nie będzie wpływać na przejścia pomiędzy stanami zdrowia.

Odsetki chorych w stanach zdrowia przed i po progresji choroby zostały pomnożone przez odpowiednie wartości użyteczności (dyskontowane) i zsumowane w celu uzyskania całkowitego efektu terapeutycznego danej interwencji w postaci liczby lat życia skorygowanych jego jakością (QALY). Podobnie, koszty leczenia dla danej interwencji zostały oszacowane jako koszty otrzymanych leków i zużycie zasobów związane ze stanami przed i po progresji choroby (dyskontowane).

Struktura modelu „czas w stanie zdrowia” („*time-in-state*”) jest spójna z podejściem zastosowanym w pozostałych modelach przebiegu raka urotelialnego dla winfluniny (zgodnie z dokumentacją złożoną do *National Institute for Health and Care Excellence*; NICE) (NICE winflunine 2010) i jest stosowana powszechnie w chorobach onkologicznych (Goeree 2016).

Podejście to umożliwia lepsze dopasowanie do aktualnych danych dla PFS i OS (krzywych Kaplana-Meiera) zgodnych z obserwowanymi w badaniach klinicznych dla poszczególnych interwencji. Pokrywa się to z danymi dotyczącymi przeżycia opublikowanymi w badaniu klinicznym i zwalnia z konieczności szacowania prawdopodobieństw przeżycia (Goeree 2016). W przeciwieństwie do typowego modelu Markova, w zastosowanym podejściu nie są wymagane uproszczenia w postaci stałych współczynników przejścia do kolejnych stanów zdrowia. Pomimo możliwości uwzględnienia zależnych od czasu prawdopodobieństw przejścia w modelu Markova (semi-Markov), w przypadku kiedy nie są dostępne dane z poziomu pacjenta dla każdego z analizowanych badań takie podejście wymagałoby uproszczonego założenia, że zgon występuje jedynie po progresji choroby (brak danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu bez progresji choroby), co może nie być odpowiednio realistycznym przybliżeniem przebiegu choroby. Co więcej, porównanie modelu o strukturze „*time-in-state*” z modelem semi-Markova w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wykazało, że struktura modelu ma niewielki wpływ na wyniki kosztów-efektywności.

## 7.3 Parametry modelu

### 7.3.1 Skuteczność analizowanych terapii

Krzywe PFS i OS dla analizowanych interwencji uzyskano poprzez porównanie zgrupowanych względnych efektów leczenia uzyskanych na podstawie porównania pośredniego do krzywych PFS i OS dla niwolumabu. Krzywe te opisywały odsetek pacjentów w każdym z trzech stanów zdrowia (przed progresją, po progresji i zgon) dla każdej interwencji.

Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics i przedstawione szczegółowo w osobnym dokumencie (Analiza kliniczna).

#### 7.3.1.1 Wybór modelu parametrycznego dla PFS i OS dla niwolumabu

Proces wyboru rozkładów parametrycznych dla PFS i OS obejmował następujące kroki:

1. Wizualna ocena zmiany hazardu PFS i OS w czasie dla analizowanych badań.
2. Stworzenie wykresów skumulowanego log-hazardu od logarytmu czasu lub czasu dla analizowanych badań w celu określenia prawdopodobieństwa czy hazard jest monotoniczny, niemonotoniczny, czy stały.
3. Rozważenie następujących konkurencyjnych rozkładów przeżycia dla PFS i OS: Weibulla ( $p_1=0$ ), Gompertza ( $p_1=1$ ), i frakcyjny model wielomianowy drugiego rzędu o parametrach  $p_1=0$  lub 1 i  $p_2=-1, -0,5, 0, 0,5$ , lub 1. Frakcyjne wielomianowe modele drugiego rzędu są przedłużeniem modeli Weibulla i Gompertza, i umożliwiają uzyskanie funkcji hazardu o kształcie łuku i wanny, które naśladują rozkłady lognormalne i log-logistyczne.

Dopasowanie konkurencyjnych modeli do danych porównano przy użyciu kryteriów DIC (*deviance information criteria*).

4. Ogony uzyskanych funkcji PFS i OS zbadano w celu sprawdzenia, czy ekstrapolacja PFS i OS ponad okres obserwacji miała sens z klinicznej i epidemiologicznej perspektywy.

### 7.3.1.2 Względne efekty leczenia dla każdej interwencji vs niwolumab

W przypadku, gdy dowody obejmują wiele badań, specyficzne dla leczenia stałe współczynniki hazardu względnego (ang. *hazard ratio*; HR) mogą być zastosowane do początkowych PFS i OS w modelu w celu uzyskania odpowiednich funkcji PFS i OS innych interwencji, umożliwiając porównanie oszacowanych wartości QALY. Podejście to zakłada proporcjonalność hazardu, co oznacza, że leczenie wpływa jedynie na skalę odpowiednich parametrycznych funkcji ryzyka, a w związku z tym wszystkie konkurencyjne interwencje charakteryzują się takim samym kształtem funkcji ryzyka. Założenie proporcjonalnego hazardu implikuje znaczny wpływ ogona funkcji na oczekiwane przeżycie i QALY.

Wpływ założenia proporcjonalnego hazardu jest nieznan, jednak założenie to powinno być unikane (Fleeman 2013). W przypadku kiedy dostępne dowody obejmują wiele randomizowanych badań klinicznych możliwa jest ocena zasadności stosowania założenia proporcjonalnego hazardu (Latimer 2011) poprzez wykresy skumulowanego log-hazardu lub sprawdzenie czy krzywe Kaplana-Meiera przecinają się. Biorąc pod uwagę fakt, że większość badań klinicznych zidentyfikowanych dla analizowanego problemu decyzyjnego stanowią badania jednoramienne (Analiza kliniczna), ocena założenia proporcjonalnego hazardu nie była w tych przypadkach możliwa. Ze względu na powyższe, w modelu ekonomicznym zastosowano bardziej elastyczne podejście z wykorzystaniem frakcyjnego modelu wielomianowego, które omija założenie proporcjonalnego hazardu.

Model ekonomiczny powstał na podstawie syntezy dowodów dla krzywych PFS i OS, wykorzystujących parametryczne funkcje przeżycia dla każdej interwencji. Poza syntezą stałego HR, w porównaniu pośrednim PFS i OS oceniono również dane z krzywych Kaplana-Meiera przy użyciu wielowymiarowego efektu leczenia. Funkcje hazardu interwencji w badaniu modelowano za pomocą frakcyjnych modeli wielomianowych, a różnice w zakresie parametrów uznano za wielowymiarowy efekt leczenia, który poddało się syntezie (i pośredniego porównaniu) między badaniami. Podejście to umożliwia lepsze dopasowanie do dostępnych danych, ponieważ efekty leczenia reprezentowane są raczej przez wiele parametrów, a nie jeden. Założono, że interwencja miała wpływ jedynie na 2 z 3 parametrów opisujących funkcje ryzyka w czasie (tj. parametr o skali 1 i kształtu 1). Proces wyboru modelu parametrycznego do porównania pośredniego był spójny, a kroki od 1 do 3 przedstawiono w rozdziale 7.3.1.1. W analizie podstawowej wykorzystano HR zależne od czasu dla PFS i OS, jednak model umożliwia także wybranie stałych wartości HR dla PFS lub/i OS.

---

Oszacowania dotyczące skuteczności uwzględnionej w modelu ekonomicznym opierają się na porównaniu pośrednim wykorzystującym niwolumab jako ramię predykcyjne. W sytuacji, gdy nie można wykonać standardowej metaanalizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, możliwe jest wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z badań jednoramiennych II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, i przeprowadzenie porównania pośredniego opartego na regresji (Phillippo 2016). Model wyników jest dostosowywany do danych z poziomu pacjenta z badania dotyczącego niwolumabu poprzez wyśrodkowanie współzmiennych do średniej czynników prognostycznych obserwowanej w populacji uwzględnionej w badaniach dla komparatorów. Podejście to zastosowano do oszacowania ryzyka przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu przez populację docelową zgodną z populacjami ze wszystkich konkurencyjnych badań dla porównania będącego przedmiotem analizy. Następnie wykorzystano wszystkie alternatywne funkcje parametryczne (tj. *fractional polynomial distributions*) do stworzenia zróżnicowanych w czasie współczynników ryzyka służących do porównania niwolumabu z każdym komparatorem. Trafność tego podejścia jest w dużym stopniu zależna od stopnia w jakim model regresji efektów opisuje wyniki będące przedmiotem zainteresowania. Metoda ta nie może zostać uznana za równie silną co standardowa metaanaliza sieciowa przeprowadzona na podstawie randomizowanych badań klinicznych, ze względu na obecność niepewności dotyczących nieznanych lub niezmiierzonych czynników, mogących wpływać na wynik i nieuchwyconych w porównaniu pośrednim opartym na regresji wyników. Parametry PFS i OS z porównania pośredniego włączono do modelu ekonomicznego.

Ponieważ w kilku badaniach raportowano OS, ale nie PFS, dla wybranych interwencji konieczne było prognozowanie PFS na podstawie OS. Związek między log HR dla PFS i log HR dla OS oszacowano na podstawie stałych współczynników ryzyka zaczerpniętych z prognozowanych grup kontrolnych dla badań, w których raportowano zarówno PFS, jak i OS (bez przechodzenia pacjentów między ramionami). W celu oceny związku między współczynnikami HR dla PFS i OS wykorzystano ramy metaanalizy wieloczynnikowej (*multivariate meta-analysis model framework*) (Daniels 1997, van Houwelingen 2002). Do oszacowania związku między współczynnikami HR dla PFS i OS zastosowano zaproponowany przez Riley'a i wsp. w 2008 roku (Riley 2008) model dwuwymiarowej metaanalizy efektów stałych. Otrzymany w modelu parametr nachylenia wyniósł 0,61 (95%CrI: 33; 0,99) i został wykorzystany do pomiaru mocy związku między efektami leczenia w zakresie współczynników HR dla PFS i OS. Tam, gdzie współczynniki HR dla PFS nie były dostępne na podstawie porównania pośredniego, związek między stałym współczynnikiem HR dla PFS i OS zastosowano do log HR dla OS porównującego interwencję i niwolumabu w celu otrzymania przewidywanego log HR dla PFS dla tego porównania.

### 7.3.1.3 Ekstrapolacja efektów leczenia

Ze względu na brak raportowania przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w dożywotnim horyzoncie czasowym w badaniach klinicznych, konieczna była ekstrapolacja wyników.

W analizie podstawowej szacowane zmienne w czasie współczynniki HR dla PFS i OS dla komparatorów vs niwolumab były oszacowane na podstawie wyników dla analizowanego horyzontu czasowego (ekstrapolacja opierała się na modelach oszacowanych w porównaniu pośrednim).

### 7.3.2 Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 ze względu na potencjalnie istotny wpływ na koszty i jakość życia pacjentów.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu obejmują następujące zdarzenia 3 lub 4 stopnia: zaparcie, gorączka neutropeniczna, neutropenia, ból brzucha, anemia, leukopenia, nudności i wymioty, trombocytopenia, zmęczenie i biegunka.

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania badań klinicznych dla analizowanych interwencji (Analiza kliniczna). Określone zdarzenie niepożądane było wybierane jeżeli doświadczyło go przynajmniej 5% pacjentów w badaniach klinicznych zidentyfikowanych dla dowolnej interwencji, będącej przedmiotem zainteresowania w modelu ekonomicznym.

W przypadku leczenia referencyjnego - niwolumabu - zdarzenia niepożądane przyjęto na podstawie wyników badań CheckMate 275 and CheckMate 032. Ze względu na brak dostępnej sieci badań randomizowanych do oszacowania efektów względnych (tj. ilorazu szans; ang. *odds ratio*) zdarzenia niepożądane dla komparatorów oszacowane zostały zbiorczo na podstawie częstości występowania danych zdarzeń w badaniach dla analizowanej interwencji. W przypadku dostępności wielu badań dla interwencji, odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane analizowano zbiorczo, korzystając z odwróconej ważonej wariancji (*inverse weighted variance*).

### 7.3.3 Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla stanów przed progresją i po progresji choroby. Założono, że występowanie zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia nie prowadzi do utraty użyteczności.

### 7.3.4 Koszty

W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Koszty podzielono na kategorie dla stanu przed progresją i po progresji. Koszty związane ze stanem przed progresją obejmowały koszty leków (koszty nabycia i podania), koszty

monitorowania związanego z rutynową opieką i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty związane ze stanem po progresji obejmowały koszty leków (koszty nabycia i podania), koszty monitorowania oraz koszty opieki końca życia.

## 7.4 Dane wejściowe modelu

### 7.4.1 Skuteczność leczenia

#### 7.4.1.1 Interwencja i komparatory

W poniższej tabeli zestawiono badania kliniczne zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym dla każdej z technologii uwzględnionej w modelu. Przedstawione parametry PFS i OS (krzywe Kaplana-Meiera) następnie wykorzystano w porównaniu pośrednim.

Tab. 5. Zestawienie danych wykorzystanych w modelu ekonomicznym.

Intercwencja/ Komparator	Publikacja (badanie)	Liczba badań z dostępnymi krzywymi PFS	Liczba badań z dostępnymi krzywymi OS
Niwolumab	Necchi 2017; Sharma 2017 (CheckMate 275) Rosenberg 2016; Sharma 2016 (CheckMate 032)	2	2
██████████	██████████ ██████████ ██████████	1	1
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	3	3
██████████	██████████	0	1

#### 7.4.1.2 Niwolumab PFS i OS

Dla niwolumabu parametry krzywych PFS i OS określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań jednoramiennych CheckMate 275 i CheckMate 032. Dane były dostępne w ok. 21 miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy modelu ekonomicznego, konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy dopasowania wybranych rozkładów parametrycznych dla PFS. Pomimo najlepszego dopasowania modelu wielomianowego drugiego stopnia o parametrach  $P1=0$  i  $P2=0,5$  do dostępnych danych (najniższa wartość parametru DIC; ang. *deviance information criterion*), ekstrapolacja krzywej wydaje się być mało realistyczna



ze względu na jej wyłuszczenie po 12 miesiącach na poziomie 15% chorych bez progresji choroby (patrz rysunek poniżej). Stąd, mając na uwadze poziom dopasowania rozkładów, ale również wiarygodność kliniczną wyników wybrano w analizie podstawowej model wielomianowy drugiego stopnia o parametrach  $P1=0$  i  $P2=-1$  (patrz rysunek poniżej) jako najbliższy obserwacjom klinicznym przy dobrych parametrach dopasowania. W analizie wrażliwości przyjęto model Weibulla  $P1=0$ . Nie analizowano modelu wielomianowego drugiego stopnia o parametrach  $P1=0$  i  $P2=-0,5$  ze względu na brak wiarygodności klinicznej (PFS na poziomie ok. 19 miesięcy, podczas gdy w badaniu mediana PFS wynosiła 2,00 mies., natomiast mediana OS - 8,74 mies. (Sharma 2017)).

Wynik i uzasadnienie wyboru rozkładów dla OS były podobne jak dla PFS. Należy wrócić uwagę że oczekiwana wartość OS w jeszcze większym stopniu niż w przypadku PFS była zależna od wybranego modelu.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy dopasowania wybranych rozkładów parametrycznych dla OS. Trzy modele wielomianowe drugiego stopnia o parametrach  $P1=0$  i  $P2=0,5$ ,  $P1=0$  i  $P2=1$  oraz  $P1=1$  i  $P2=-0,5$  były najlepiej dopasowane (taka sama wartość parametru  $DIC=492$ ). Podobnie jak w przypadku PFS rozkłady generowały nierealistyczne wyniki w okolicy 24 miesiąca w postaci wyłuszczenia krzywych (35-38% dożywających 24 miesiąca). Stąd, ostatecznie do modelowania wybrano w analizie podstawowej model wielomianowy drugiego stopnia o parametrach  $P1=0$  i  $P2=-0,5$ , a model  $P1=0$  i  $P2=0$  testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Tab. 6. Zgodność dopasowania rozkładów parametrycznych i prawdopodobieństwa PFS przy ekstrapolacji wyników modelowania dla nivolumabu.**

Model	Dopasowanie do danych rzeczywistych (do 21 miesiąca)		Kliniczna i epidemiologiczna wiarygodność ekstrapolacji (powyżej 21 miesiąca)		
	DIC	Zgodność dopasowania	PFS w 48 miesiącu	Ekstrapolacja	Zgodność dopasowania
Weibull $P1=0$	730	✘✘	0%	Spadek w czasie	✘
Model wielomianowy drugiego stopnia $P1=0$ , $P2=-1$	695	✓	2%	Spadek w czasie	✓✓✓
Model wielomianowy drugiego stopnia $P1=0$ , $P2=-0,5$	664	✓✓	6%	Spadek w czasie	✓✓
Model wielomianowy drugiego stopnia $P1=0$ , $P2=0$	646	✓✓✓	12%	Wyłuszczenie po 24 miesiącach	✘
Model wielomianowy drugiego stopnia $P1=0$ , $P2=0,5$	644	✓✓✓	15%	Wyłuszczenie po 12 miesiącach	✘✘

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny

	Do pasowanie do danych rzeczywistych (do 21. miesiąca)		Kliniczna i epidemiologiczna wiarygodność ekstrapolacji (powyżej 21. miesiąca)		
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=1	652	✓✓	16%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx
Gompertz P1=1	698	x	10%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	x
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=-1	668	✓✓✓	14%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=-0,5	652	✓✓✓	15%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=0	652	✓✓✓	16%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=0,5	663	✓✓✓	16%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=1	677	✓✓	17%	Wyptaszczenie po 12 miesiącach	xx

DIC, ang. *deviance information criterion*.

Tab. 7. Zgodność dopasowania rozkładów parametrycznych i prawdopodobieństwa OS przy ekstrapolacji wyników modelowania dla nivolumabu.

Model	Dopasowanie do danych rzeczywistych (do 21. miesiąca)		Kliniczna i epidemiologiczna wiarygodność ekstrapolacji (powyżej 21. miesiąca)		
	DIC	Zgodność dopasowania	OS w 48 miesiącu	Ekstrapolacja	
Weibull P1=0	512	xx	6%	Spadek w czasie	x
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=-1	501	✓✓	14%	Spadek w czasie	✓✓✓
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=-0,5	496	✓✓✓	20%	Spadek w czasie	✓✓
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=0	493	✓✓✓	27%	Spadek w czasie	✓

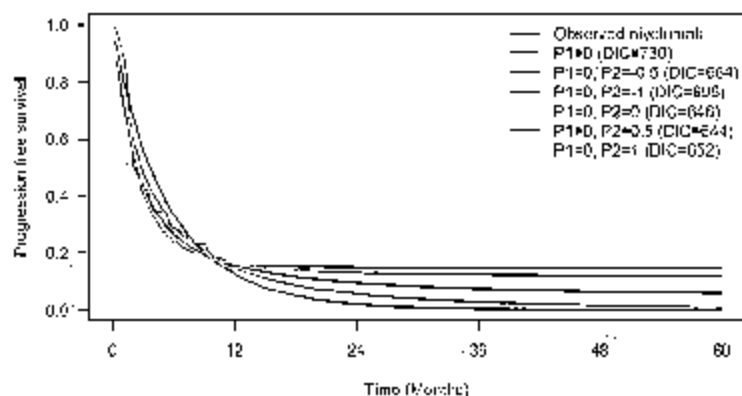
Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny

	Dopasowanie do danych rzeczywistych (do 21 miesiąca)		Kliniczna i epidemiologiczna wiarygodność ekstrapolacji (powyżej 21 miesiąca)		
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=0,5	492	✓✓✓	35%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=0, P2=1	492	✓✓✓	38%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Gompertz P1=1	501	x	28%	Wyptaszczenie po 48 miesiącach	x
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=-1	494	✓✓✓	33%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=-0,5	492	✓✓✓	36%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=0	493	✓✓✓	38%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=0,5	494	✓✓✓	39%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx
Model wielomianowy drugiego stopnia P1=1, P2=1	497	✓✓	49%	Wyptaszczenie po 24 miesiącach	xx

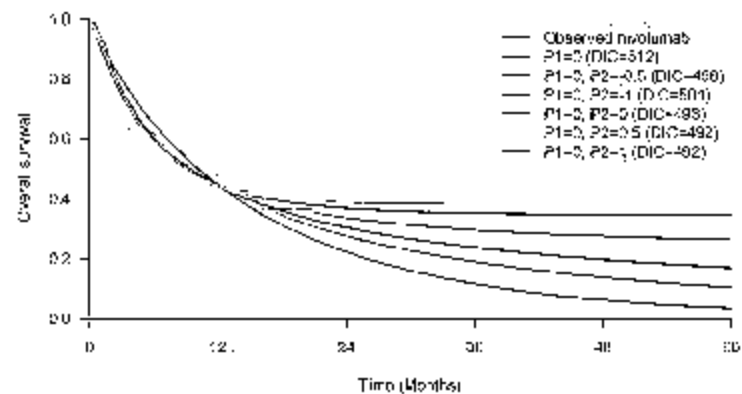
DIC, ang. *deviance information criterion*.

Ryc. 2. Krzywe PFS i OS dla nivolumabu ekstrapolowane przy użyciu alternatywnych modeli wielomianowych pierwszego i drugiego stopnia.

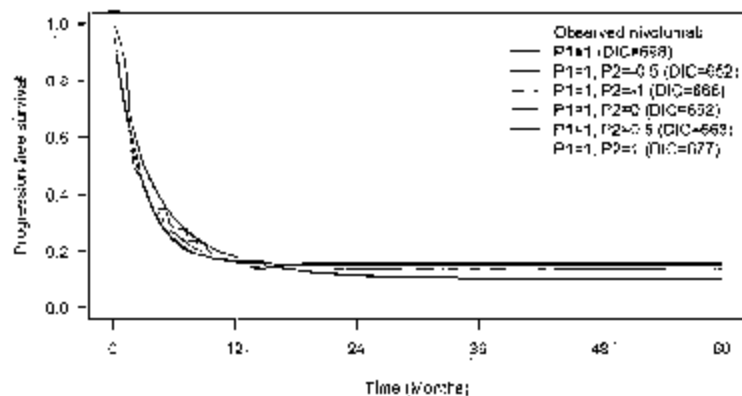
2a. PFS: modele z parametrami  $p_1=0$ .



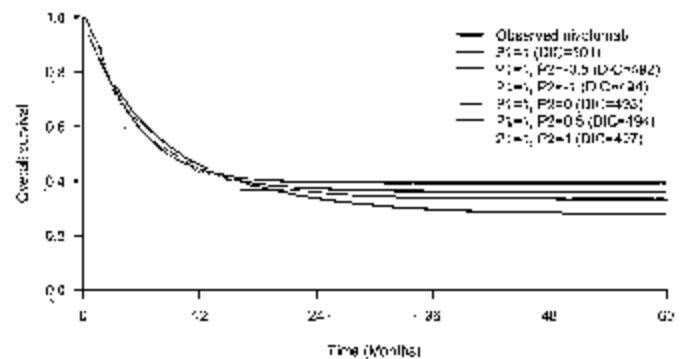
2b. OS: modele z parametrami  $p_1=0$ .



2c. PFS: modele z parametrami  $p_1=1$ .

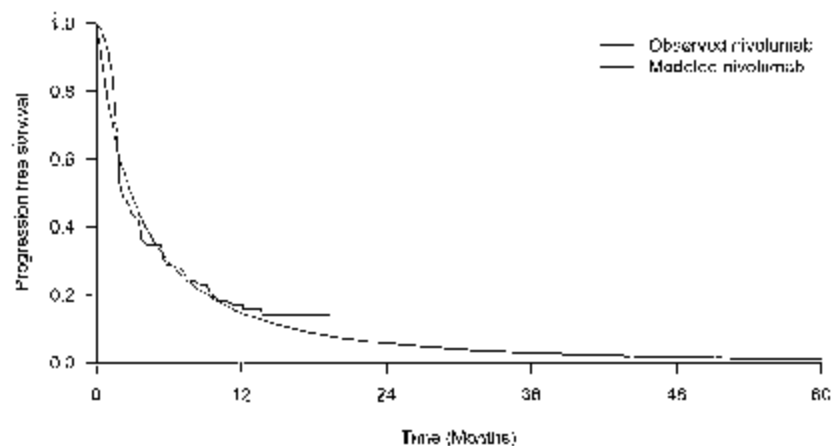


2d. OS: modele z parametrami  $p_1=1$ .

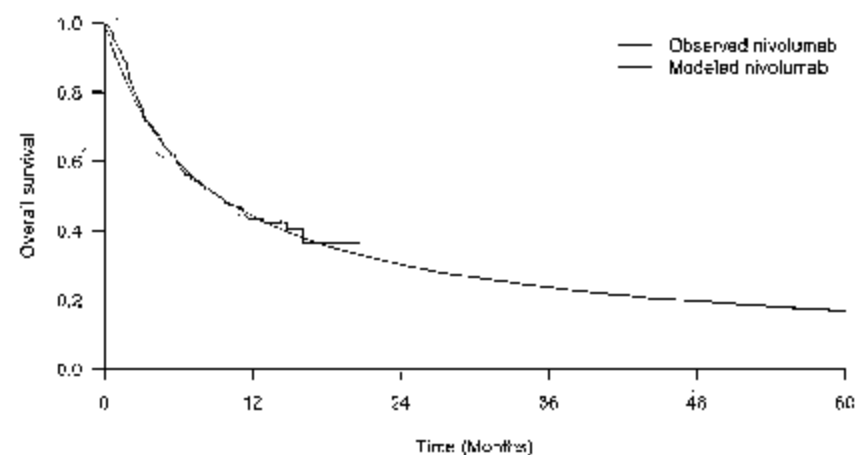


Ryc. 3. Krzywe PFS i OS dla nivolumabu wybrane do analizy podstawowej.

2a. PFS analiza podstawowa:  $p1=0$   $p2=-1$



2b. OS analiza podstawowa:  $p1=0$   $p2=-0,5$



Parametry rozkładów wybranych do analizy podstawowej (OS i PFS) i analizy wrażliwości (OS i PFS) zestawiono w poniższej tabeli.

**TAB 3. Parametry skali i kształtu rozkładów PFS i OS dla niwolumabu.**

	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Wartość	SE	Wartość	SE
PFS	Model wielomianowy drugiego stopnia: p1=0 p2=-1		Model Weibulla: p1=0	
Skala	-0,74	0,18	-1,60	0,07
Kształt 1	-0,61	0,11	-0,09	0,05
Kształt 2	-0,53	0,12	0	0
OS	Model wielomianowy drugiego stopnia: p1=0 p2=-0,5		Model wielomianowy drugiego stopnia: p1=0 p2=0	
Skala	0,09	0,71	-2,33	0,12
Kształt 1	-1,04	0,25	0,29	0,14
Kształt 2	-2,36	0,68	-0,28	0,07

### 7.4.1.3 Komparatory - względny wpływ na PFS i OS

W modelu w wariantach podstawowych przyjęto zmienny w czasie HR w oparciu o model wielomianowy drugiego stopnia o parametrach  $p_1=0$  i  $p_2=-1$  dla PFS oraz  $p_1=0$  i  $p_2=-0,5$  dla OS. W tabelach poniżej zestawiono różnice w wartościach parametrów skali i parametrów kształtu dla każdego komparatora względem niwolumabu. Przyjęto, że względny efekt leczenia w modelu wielomianowym drugiego stopnia będzie miał wpływ na parametr skali i oba parametry kształtu. Tak skonstruowane modele miały podobną zgodność dopasowania (określoną DIC) do modeli, w których założono, że leczenie miało wpływ tylko na parametr skali i parametr kształtu 1. Jednak model, który miał wpływ również na drugi parametr kształtu miał bardziej realistyczną ekstrapolację, więc został użyty w analizie.

Model pozwala użytkownikowi na wybór HR zmiennego w czasie lub stałego zarówno dla PFS jak i dla OS. Jednak biorąc pod uwagę możliwość naruszenia założenia proporcjonalnego hazardu (tj. przecięcie krzywych PFS i OS), modele wykorzystujące stałe HR nie są zalecane.

W przypadku, kiedy krzywe PFS nie były dostępne ( ), do przybliżenia PFS wykorzystano relacje między stałym HR dla PFS a stałym HR dla OS.

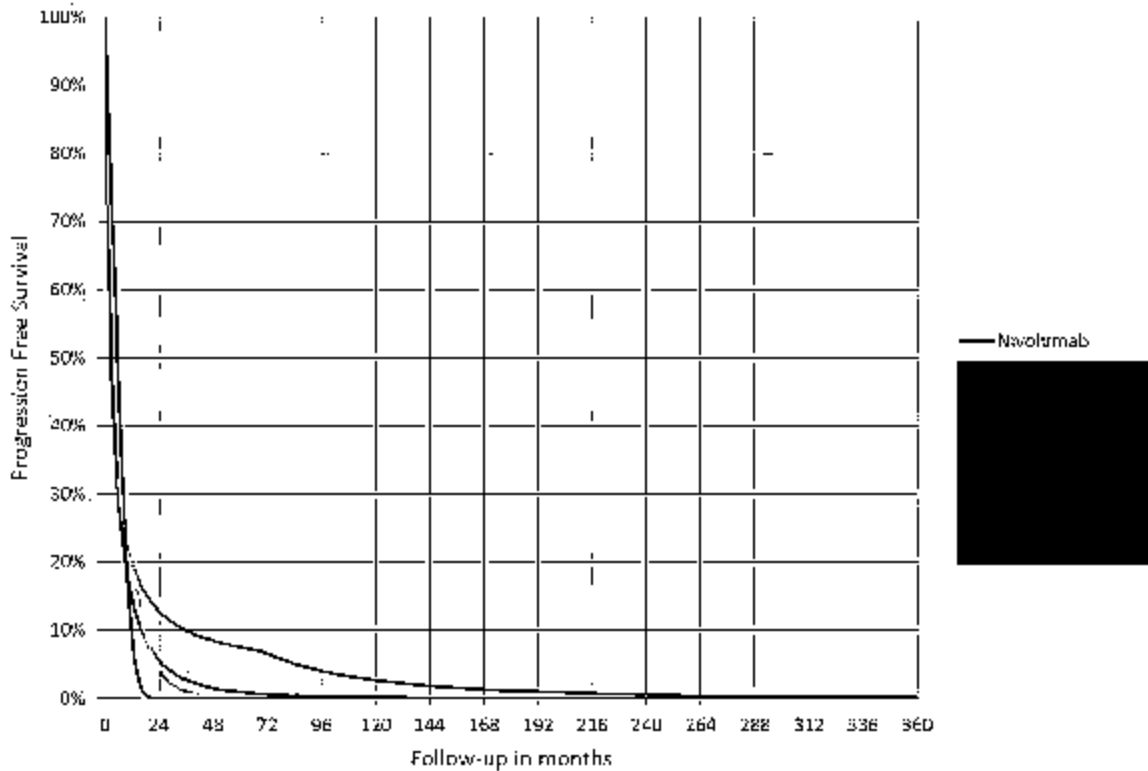
Do porównania pośredniego wykorzystano uzyskany względny efekt leczenia (dla zaleźnego od czasu lub stałego HR), który został włączony do funkcji ryzyka PFS i OS dla terapii referencyjnej (niwolumabu). Wygenerowane krzywe PFS i OS w modelach z analizy podstawowej, a także krzywe PFS wygenerowane na modelu Weibulla  $p_1=0$  i OS

wygenerowane na modelu  $p1=0$  i  $p2=0$  (analiza wrażliwości) przedstawiono na rysunkach poniżej.

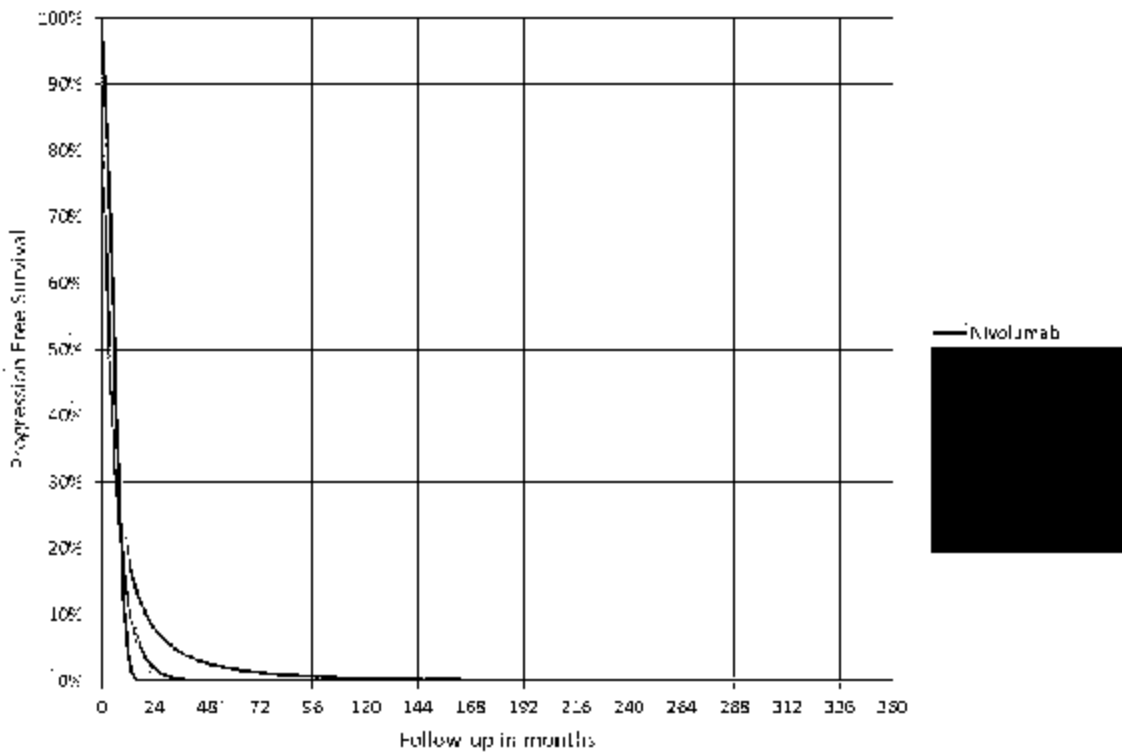
**Tab. 8. Zestawienie różnic w parametrach skali i kształtu dla PFS komparatorów w porównaniu do niwolumabu dla zmiennego w czasie HR w modelu wielomianowym oraz dla HR stałego w czasie.**

Intervencja/Komparator	Zmienny w czasie HR $p1=0$ $p2=1$		Staty HR	
	Wartość	SE	Wartość	SE
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	-3,60	1,12	-0,32	0,14
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	1,86	0,49	NA	NA
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	2,68	1,43	NA	NA
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	1,41	1,08	0,06	0,11
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	-0,70	0,58	NA	NA
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	-1,53	1,21	NA	NA
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	NA	NA	0,05	0,31
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	NA	NA	NA	NA
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	NA	NA	NA	NA

Ryc. 4. Krzywe PFS (analiza podstawowa) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ ,  $p_2=-1$ ).



Ryc. 5. Krzywe PFS (analiza wrażliwości) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu Weibulla ( $p_1=0$ ).

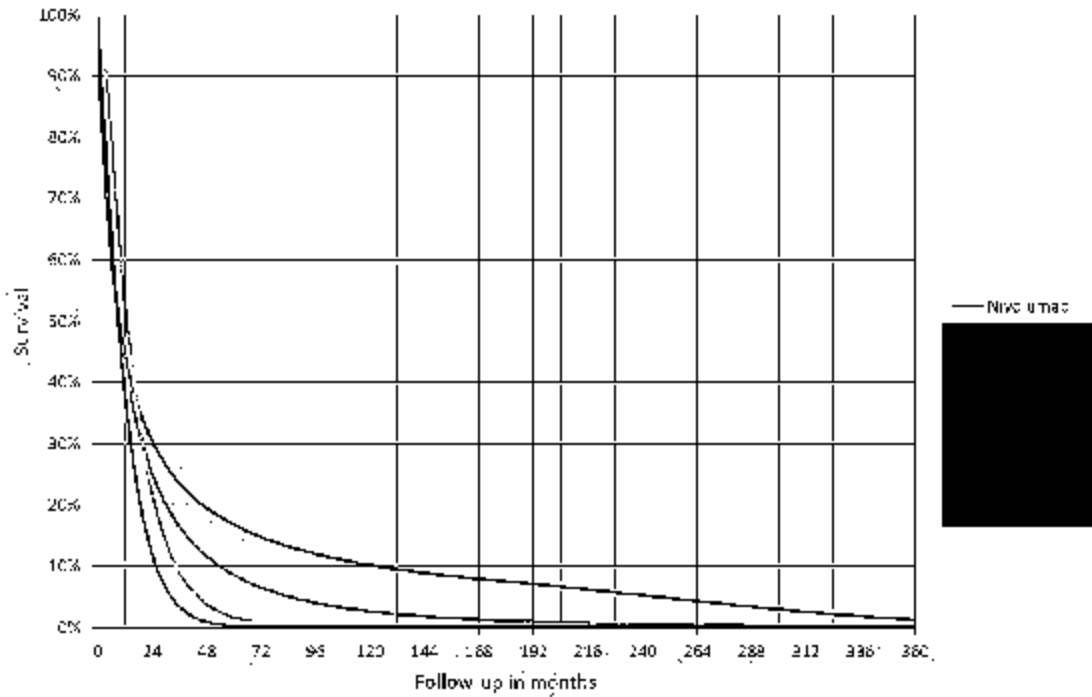




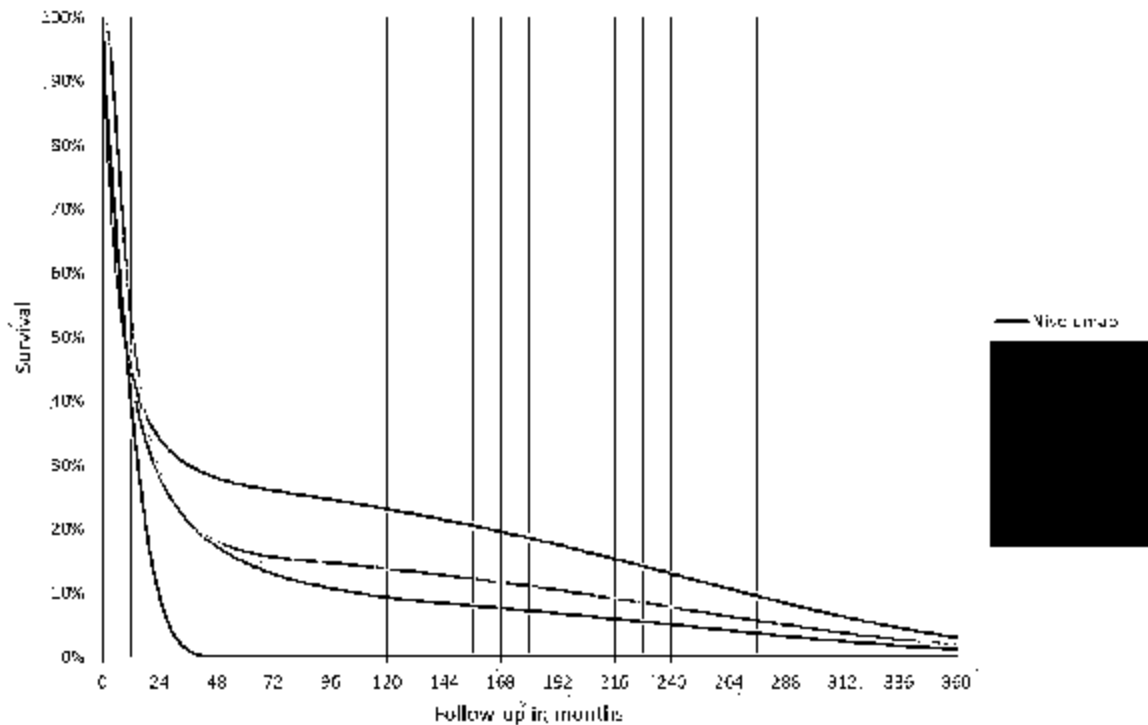
**Tab. 9. Zestawienie różnic w parametrach skali i kształtu dla OS komparatorów w porównaniu do niwolumabu dla zmiennego w czasie HR w modelu wielomianowym oraz dla HR stałego w czasie.**

Intervencja/Komparator	Zmienny w czasie HR, $p1=0$ , $p2=0,5$		Staty HR	
	Wartość	SE	Wartość	SE
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	-3,08	2,20	-0,03	0,52
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	1,24	0,66	-0,84	0,74
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	2,68	2,40	0,49	0,26
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	-0,68	1,57	0,14	0,31
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	0,39	0,46	-0,14	0,42
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	0,73	1,73	0,12	0,14
██████████				
Różnica w wartości parametru skali vs. niwolumab	-0,49	2,27	-3,59	1,72
Różnica w wartości parametru kształtu 1 vs. niwolumab	0,61	0,62	2,73	1,61
Różnica w wartości parametru kształtu 2 vs. niwolumab	-1,74	2,79	-0,41	0,37

Ryc. 6. Krzywe OS (analiza podstawowa) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ ;  $p_2=-0,5$ ).



Ryc. 7. Krzywe OS (analiza wrażliwości) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ ;  $p_2=0$ ).



## 7.4.2 Bezpieczeństwo

### 7.4.2.1 Zdarzenia niepożądane dla niwolumabu

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane dla niwolumabu uwzględnione w modelu (na podstawie badań CheckMate 275 i CheckMate 032).

Tab. 10. Odsetki zdarzeń niepożądanych dla leczenia odniesienia (niwolumabu).

Zdarzenie niepożądane	Oszacowanie punktowe	SE	Źródło
Zaparcie	0,04	0,01	Dane zbiorcze z badań CheckMate 275 (Necchi 2017; Sharma 2017) i CheckMate 032 (Rosenberg 2016; Sharma 2016)
Gorączka neutropeniczna	0,00	0,00	
Neutropenia	0,01	0,01	
Ból brzucha	0,01	0,01	
Anemia	0,07	0,02	
Leukopenia	0,00	0,00	
Nudności i wymioty	0,02	0,01	
Trombocytopenia	0,01	0,01	
Astenia	0,01	0,01	
Biegunka	0,02	0,01	

### 7.4.2.2 Zdarzenia niepożądane dla komparatorów

Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 dla komparatorów przyjęto zgodnie z wynikami badań zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane dla analizowanych komparatorów: (██████████).

Tab. 11. Odsetki zdarzeń niepożądanych dla komparatorów.

Zdarzenie niepożądane	Oszacowanie punktowe	SE	Źródło
██████████			██████████ ██████████ ██████████
Zaparcie	0,00	0,00	
Gorączka neutropeniczna	0,04	0,03	
Neutropenia	0,06	0,02	
Ból brzucha	0,00	0,00	
Anemia	0,12	0,04	
Leukopenia	0,00	0,00	
Nudności i wymioty	0,02	0,02	
Trombocytopenia	0,00	0,00	
Astenia	0,14	0,06	

Zdarzenie niepożądane	Oszacowanie punktowe	SE	Źródło	
Biegunka	0,02	0,02		
Zaparcie	0,00	0,00		
Gorączka neutropeniczna	0,09	0,03		
Neutropenia	0,22	0,03		
Ból brzucha	0,00	0,00		
Anemia	0,03	0,01		
Leukopenia	0,13	0,05		
Nudności i wymioty	0,00	0,00		
Trombocytopenia	0,03	0,03		
Astenia	0,08	0,02		
Biegunka	0,04	0,02		
Zaparcie	0,00	0,00		
Gorączka neutropeniczna	0,00	0,00		
Neutropenia	0,50	0,11		
Ból brzucha	0,00	0,00		
Anemia	0,11	0,05		
Leukopenia	0,21	0,07		
Nudności i wymioty	0,05	0,03		
Trombocytopenia	0,07	0,04		
Astenia	0,00	0,00		
Biegunka	0,00	0,00		

### 7.4.3 Wartości użyteczności stanów zdrowia

W analizie użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania CheckMate 275, po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w modelu.

Tab. 12: Przyjęte w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia.

Opis stanu zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
Przeżycie wolne od progresji	0,87	0,0080	CheckMate 275 po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D
Przeżycie po progresji	0,80	0,0154	

#### 7.4.4 Parametry kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym:

[Redacted text]

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety, która została podzielona na części zgodnie ze stanami wyróżnionymi w modelu ekonomicznym (patrz rozdz. 15.1).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:

- o niwolumabu - [Redacted text]

- o leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. maja 2017 r. (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ brano pod uwagę cenę z Obwieszczenia) (Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ (dopłata pacjenta);

- o leków nierefundowanych - indeks leków Medycyny Praktycznej, strona internetowa bartoszmowi.pl i strona internetowa <http://apteka0.pl/> w przypadku elektrolitów; ze względu na brak danych sprzedażowych dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;

- koszty procedur medycznych:

- o ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r.;

- o chemioterapia - Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r.;

- o leczenie szpitalne - Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. i 57/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r.;
- o programy lekowe - Zarządzenie nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r.;
- o świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2017 r.;
- o opieka paliatywna i hospicyjna - Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017 r.

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2017 rok (Informator NFZ) - przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów. W przypadku nowych wycen obowiązujących od 1 października 2017 r. wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

#### 7.4.4.1 Koszty analizowanych leków

Koszt zakupu niwolumabu oszacowano na [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszty niwolumabu i komparatorów zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Koszty zakupu leków (PLN/mg).

Lék:	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	0,37	0,37
[REDAKTOWANO]	0,00	0,00
[REDAKTOWANO]	0,05	0,05

#### 7.4.4.2 Koszty podania analizowanych leków

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Koszty podania leków są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszty podania niwolumabu i komparatorów zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Koszty podania leków (PLN/podanie).

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 7.4.4.3 Koszty przed progresją

W poniższej tabeli przedstawiono koszty przed progresją (koszty monitorowania leczenia i koszty leków stosowanych jednocześnie z aktywnym leczeniem).

Tab. 15. Koszty przed progresją (PLN).

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Koszt jednorazowy niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt miesięczny niwolumab	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 7.4.4.4 Koszty chemioterapii stosowanej po progresji

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt chemioterapii stosowanej po progresji (koszt leków i podania).

Tab. 16. Koszty chemioterapii stosowanej po progresji (PLN/cykl).

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Chemioterapia po leczeniu niwolumabem	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia po leczeniu komparatorem	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 7.4.4.5 Koszty po progresji

Koszty po progresji obejmują koszty hospitalizacji, zabiegów i koszty leków innych niż chemioterapia. W poniższej tabeli przedstawiono koszty po progresji włączone do modelu.

Tab. 17. Koszty po progresji (PLN).

Lék	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Koszt miesięczny po progresji	██████████	██████████

#### 7.4.4.6 Opieka końca życia

Koszty opieki końca życia obejmują koszty hospitalizacji, zabiegów i hospicjum. W poniższej tabeli przedstawiono koszty opieki końca życia uwzględnione w modelu.

Tab. 18. Koszty opieki końca życia (PLN).

Lék	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Koszt opieki końca życia (jednorazowy)	██████████	██████████

#### 7.4.4.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej.

Tab. 19. Koszty leczenia z zdarzeń niepożądanych (PLN/z darzenie).

Lék	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Zaparcie	██████████	██████████
Gorączka neutropeniczna	██████████	██████████
Neutropenia	██████████	██████████
Ból brzucha	██████████	██████████
Anemia	██████████	██████████
Leukopenia	██████████	██████████
Nudności i wymioty	██████████	██████████
Trombocytopenia	██████████	██████████
Astenia	██████████	██████████
Biegunka	██████████	██████████



## 7.5 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

- Przyjęto 30-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywniemu.
- Odsetek pacjentów w stanach zdrowia przed progresją i po progresji pomnożono przez powiązane z nimi wartości użyteczności stanów zdrowia (dyskontowane w czasie) i zsumowano w czasie w celu otrzymania oszacowań oczekiwanych QALY specyficznych dla leczenia.
- W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.
- Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym.
- Zastosowano korektę połowy cyklu, stosując średnią liczbę pacjentów w poprzednich i obecnych cyklach w różnych stanach zdrowia.
- Przyjęto, że PFS jest równe trwaniu leczenia niwolumabem lub komparatorem.
- Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 włączono jedynie do stanu przed progresją choroby i założono, że będą powodować jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. 1 miesiąc) dla wszystkich pacjentów.
- Założono, że wartości użyteczności są zależne jedynie od stanu zdrowia (tj. wolny od progresji lub po progresji).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

**Tab. 20. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

	<b>Ustawienia wybrane w modelu podstawowym</b>
Horyzont czasowy	30 lat.
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty
Średnia masa ciała	72,5 kg
Średnia powierzchnia ciała	1,8 m <sup>2</sup>
Przeżycie całkowite dla niwolumabu	model o parametrach P1=0 i P2=-0,5
Przeżycie wolne od progresji choroby dla niwolumabu	model o parametrach P1=0 i P2=-1
Koszty pośrednie	nie
Koszty leków	tak
Koszty podania	tak
Koszty monitorowania	tak
Koszty opieki końca życia	tak
Koszty zdarzeń niepożądanych	tak
Źródła danych użyteczności	Przeżycie wolne od progresji: 0,87 (SE=0,0080) Przeżycie po progresji: 0,80 (SE=0,0154);

	<b>Ustawienia wybrane w modelu podstawowym</b>
	CheckMate 275 po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D
Długość terapii niwolumabem	leczenie do progresji; na podstawie krzywej PFS

Tab. 21. Koszty włączone do modelu.

Lek:	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
<b>Koszty zakupu leków (PLN/podanie)</b>		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
<b>Koszty podania leków (PLN/podanie)</b>		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
<b>Koszty przed progresją (PLN)<sup>§</sup></b>		
Koszt jednorazowy niwolumab	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
Koszt miesięczny niwolumab	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
<b>Koszty chemioterapii stosowane j po progresji (PLN/cykl)</b>		
Chemioterapia po leczeniu niwolumabem	██████	██████
Chemioterapia po leczeniu komparatorem	██████	██████
<b>Koszty po progresji (PLN)<sup>§</sup></b>		
Koszt miesięczny po progresji	██████	██████
<b>Koszty opieki końca życia (PLN)<sup>§</sup></b>		
Koszt opieki końca życia (jednorazowy)	██████	██████
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN/zdarzenie)</b>		
Żarcie	██████	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	██████

Lék	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Neutropenia		
Ból brzucha		
Anemia		
Leukopenia		
Nudności i wymioty		
Trombocytopenia		
Astenia		
Biegunka		

## 7.6 Walidacja modelu

Przeprowadzono sprawdzanie poprawności modelu obejmujące weryfikację techniczną, walidację krzyżową i walidację zewnętrzną.

Ocenę techniczną i ocenę spójności wewnętrznej oceniono pod kątem braku błędów strukturalnych, obliczeniowych lub programowania. Zostało to zrobione przez członka zespołu projektowego, który nie uczestniczył w programowaniu sprawdzającym wzory, obliczenia, formuły między komórkami (Microsoft Excel) i składnią (Visual Basic). Przeprowadzono analizę wrażliwości wszystkich parametrów i analizę wartości skrajnych w celu określenia, czy przez uzyskane wyniki modelu będzie możliwa identyfikacja pozostałych błędów. W ostatnim kroku oceniano spójność wewnętrzną poprzez porównanie wyników modelu z danymi źródłowymi używanymi do opracowania modelu.

Walidacja krzyżowa polega na porównaniu wyników opracowanego modelu z wynikami uzyskanymi w przypadku innych modeli opisanych w literaturze (patrz rozdz. 7.6.1).

Walidacja zewnętrzna polega na porównaniu poszczególnych wyników modelu z wynikami innych modeli z analizami efektywności kosztowej (patrz rozdz. 7.6.1). Oszacowano ekstrapolowane przeżycie całkowite porównano z tablicami trwania życia i zewnętrznymi chorobą-specyficznymi szacunkami długości trwania życia, aby upewnić się, że opracowany model generuje spójne wyniki.

### 7.6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 15.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu analizowanymi komparatorami ██████████ w populacji chorych z rakiem urotelialnym;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu analizowanymi komparatorami ██████████ w populacji chorych z rakiem urotelialnym;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 14 września 2017 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.**

## 7.6.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 15.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. stanu przed progresją choroby oraz stanu po progresji choroby;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadków braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 14 września 2017 r. zidentyfikowano 2 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych pełnotekstowo badań opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (patrz rozdz. 15.3).

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania CheckMate 275, po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010) (patrz rozdz. 7.4.3).

## 7.7 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.7.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.7.2).

### 7.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: perspektywę analizy, komparator, wartości stopy dyskontowej, horyzont czasowy, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów, częstość wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem, masę i powierzchnię ciała chorych oraz rozkłady OS i PFS.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 22. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy ekonomicznej (wartości zmienionych parametrów i źródeł).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT	wspólna (NFZ i chorego)	Wytyczne AOTMiT	3
2A	komparator	[REDAKTOWANE]	opinia ekspertów	[REDAKTOWANE]	opinia ekspertów	1
2B				[REDAKTOWANE]		
3A	masa ciała pacjentów	72,5 kg	średnia w badaniu CA209275	+10%	założenie	7.4.1
3B				-10%		
4A	powierzchnia ciała pacjentów	1,8 m <sup>2</sup>	średnia w badaniu CA209275	+10%	założenie	7.4.1
4B				-10%		
5	rozkład OS	model o parametrach P1=0 i P2=-0,5	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	model o parametrach P1=0 i P2=0	najlepsze dopasowanie	7.4.1.2
6	rozkład PFS	model o parametrach P1=0 i P2=-1	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	model Weibulla o parametrach P1=0	gorsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	
7A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	+20%	założenie	7.4.4
7B				-20%		
8	częstość wykonywania badań obrazowych	[REDAKTOWANE]	opinia ekspertów	co 12 tyg.	założenie	
9	horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	10 lat	założenie	4
10	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT 2016	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT	6

## 7.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim niwolumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

## 7.8 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy [REDAKTOWANE] przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **130 002 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2016). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.



## 8 Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki analiz

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.8).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania komparatora.

### 8.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 2,67 lat (wartość zdyskontowana) oraz 2,17 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do . Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat . Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu przez niwolumab wynosi . Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu przez niwolumab wynosi .

Tab. 23. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	Niwolumab	Komparator	Niwolumab vs komparator
QALY	2,17	0,79	1,38
LYG	2,67	0,95	1,72
Czas do progresji, mies.	6,70	6,08	0,62
Czas po progresji, mies.	33,83	5,66	28,17

Tab. 24. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ

Parametr	Niwolumab	Komparator	Niwolumab vs komparator
Koszty, PLN			



## 8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

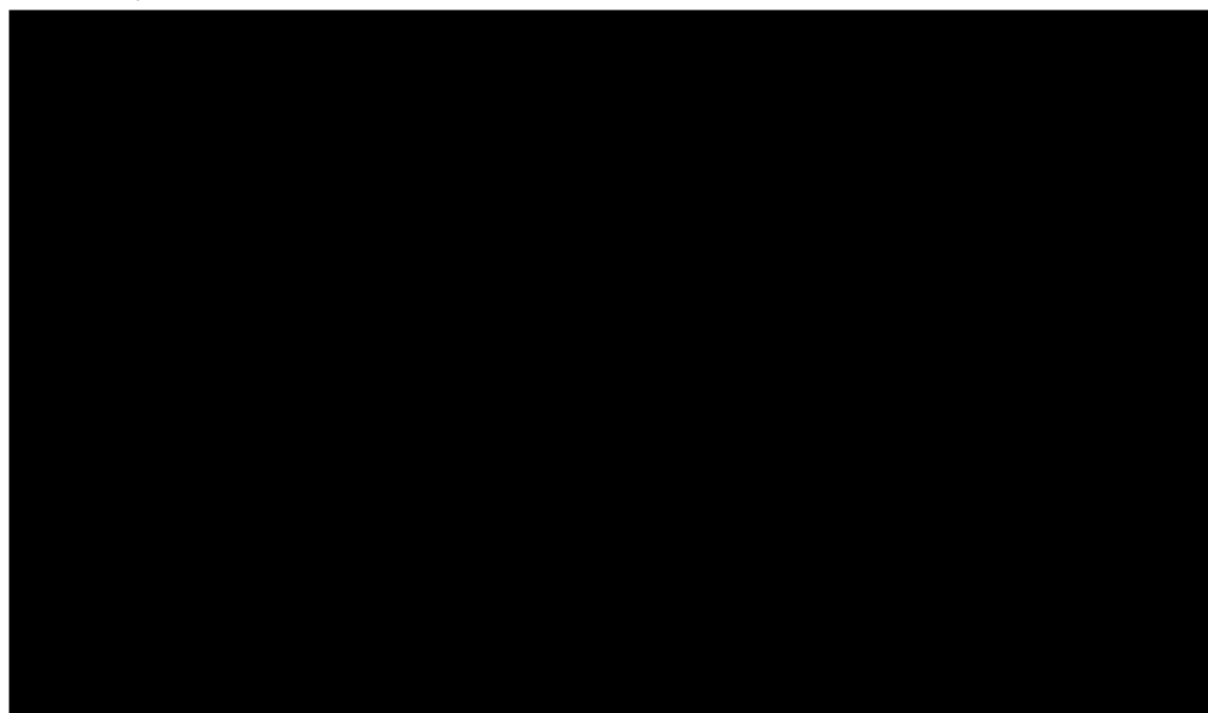
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 30-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania nivolumabu w porównaniu z [REDACTED] wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY - 1,35. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [REDACTED].

Tab. 27. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED].

	Nivolumab średnia	Komparator średnia	Różnica
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	2,22	0,87	1,35
ICUR: PLN/QALY			[REDACTED]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

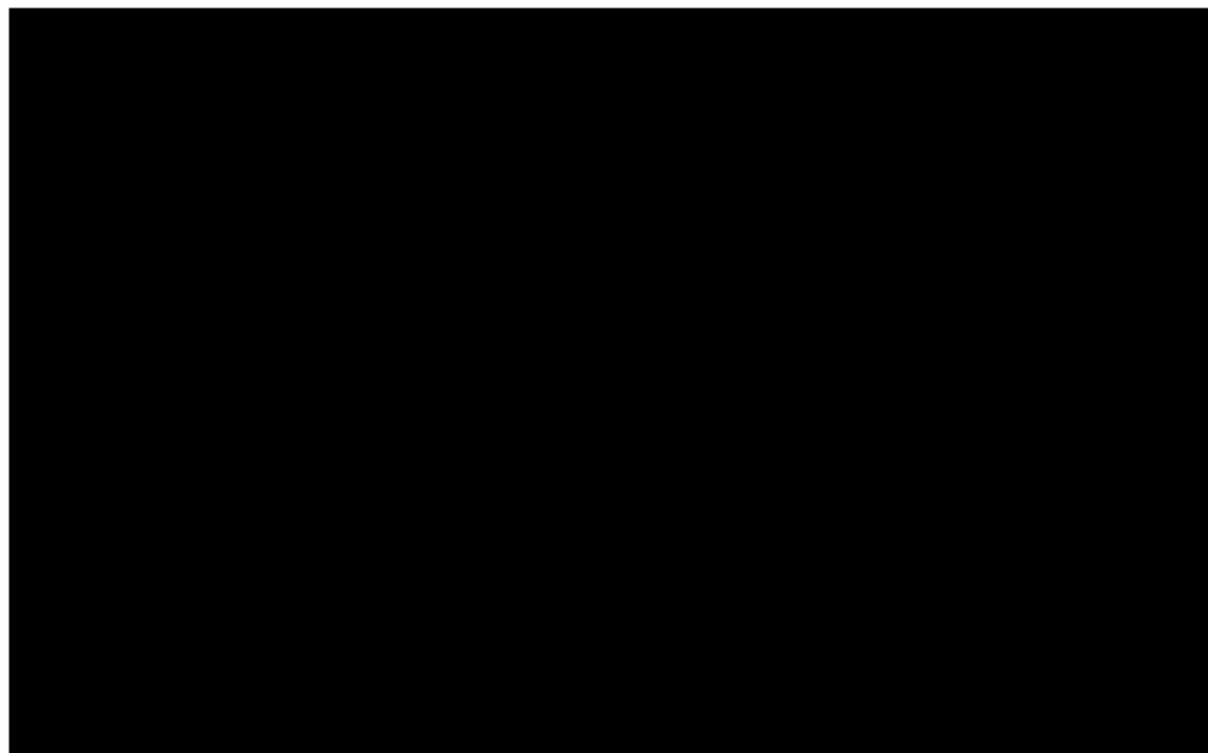
Ryc. 8. Wykres *scatter plot*: nivolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności nivolumabu dla skuteczności ocenianej

w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągane [REDACTED]

**Ryc. 9. Krzywa akceptowalności niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].**





## 9 Wyniki analizy - wariant [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analizy: [REDACTED]

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.8).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania komparatora.

### 9.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 2,67 lat (wartość zdyskontowana) oraz 2,17 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do [REDACTED]. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat [REDACTED]

[REDACTED] Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu [REDACTED] przez niwolumab wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu [REDACTED] przez niwolumab wynosi [REDACTED].

Tab. 29. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	Niwolumab	Komparator	Niwolumab vs komparator
QALY	2,17	0,79	1,38
LYG	2,67	0,95	1,72
Czas do progresji, mies.	6,70	6,08	0,62
Czas po progresji, mies.	33,83	5,66	28,17

Tab. 30. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED]

Parametr	Niwolumab	Komparator	Niwolumab vs komparator
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

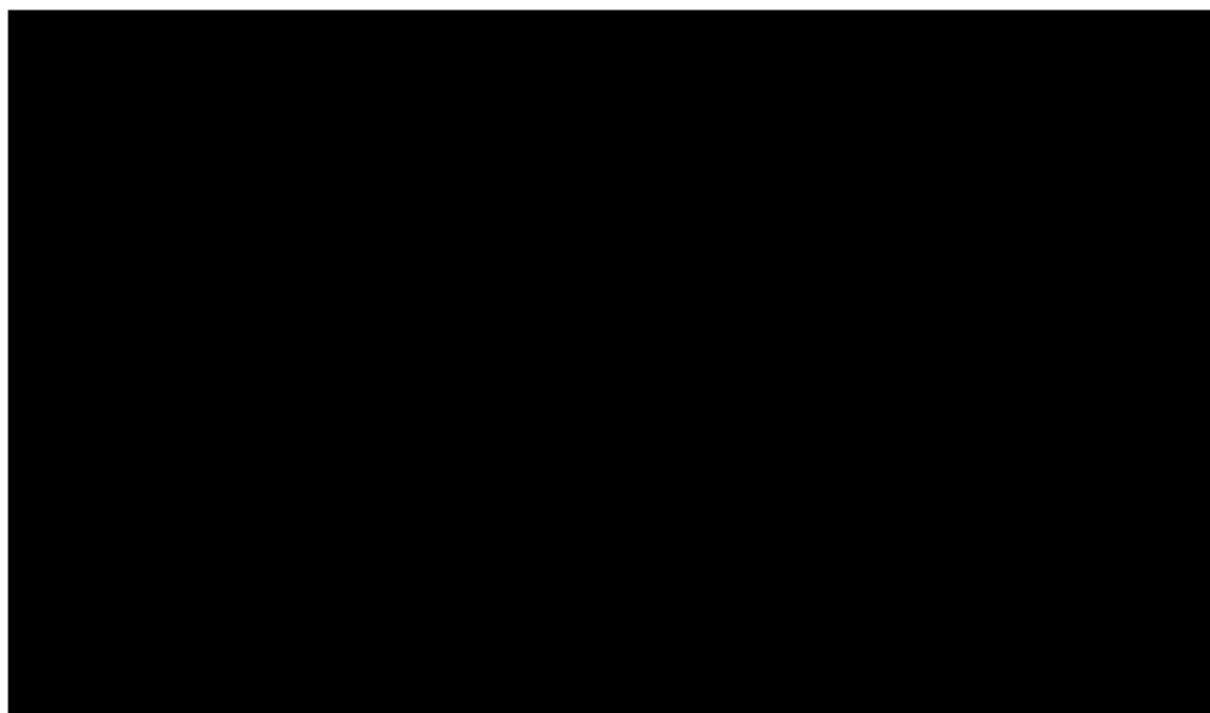
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 30-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania nivolumabu w porównaniu z [REDACTED] wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY - 1,34. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [REDACTED].

Tab. 33. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED].

	Nivolumab średnia	Komparator średnia	Różnica
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	2,21	0,87	1,34
ICUR: PLN/QALY			[REDACTED]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

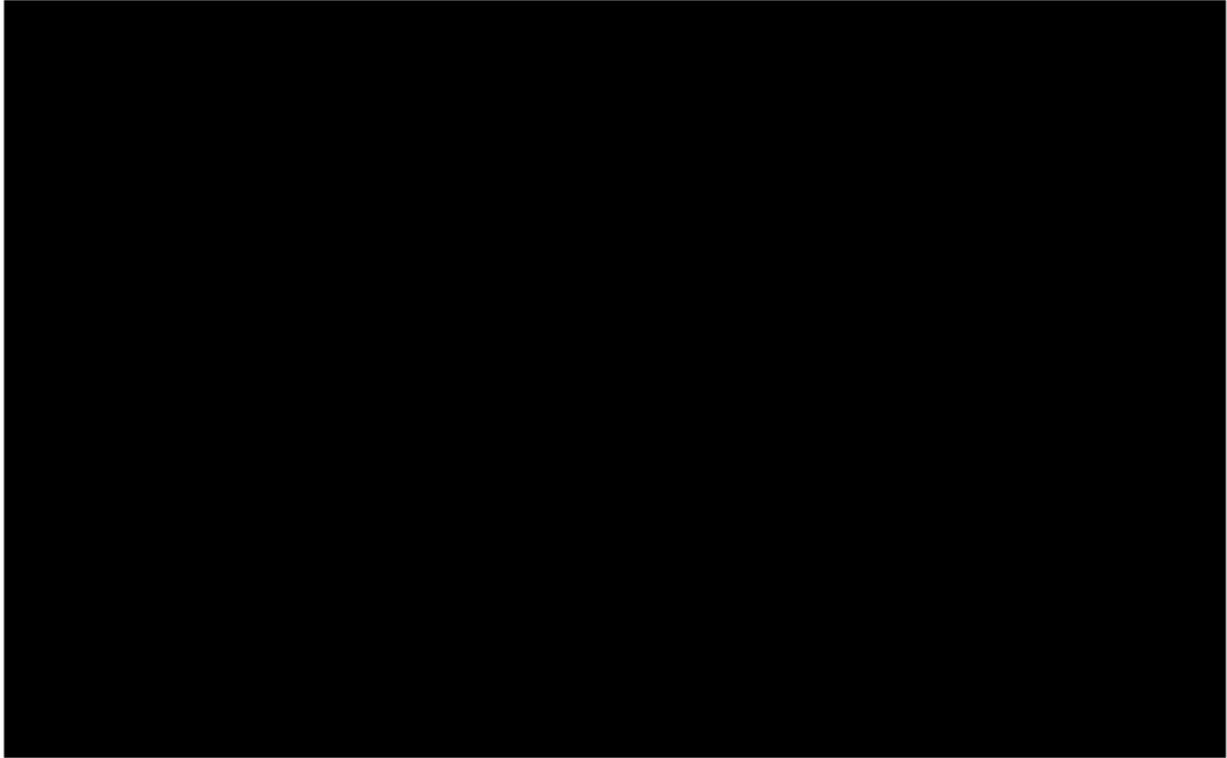
Ryc. 10. Wykres *scatter plot*: nivolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].





Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągane [REDACTED]

**Ryc. 11. Krzywa akceptowalności niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].**





## 10 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

### 10.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5, ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia; zysk QALY) w przypadku analizy podstawowej ██████████

Tab. 35. Iloraz kosztu stosowania nivolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nivolumab.

Analiza	Zysk QALY <sup>a</sup>	Koszt terapii, PLN <sup>a</sup>	CUR, PLN/QALY <sup>a</sup>
████████	2,17	████████	████████
████████	2,17	████████	████████

### 10.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania ██████████ i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących tę technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5, ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia; zysk QALY) ██████████

Tab. 36. Iloraz kosztu stosowania nivolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących komparator.

Analiza	Zysk QALY <sup>a</sup>	Koszt terapii, PLN <sup>a</sup>	CUR, PLN/QALY <sup>a</sup>
████████	0,79	████████	████████
████████	0,79	████████	████████

### 10.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów-użyteczności dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika kosztów-użyteczności dla technologii opcjonalnej przedstawiono poniżej. Przedstawione ceny progowe stanowią oczekiwane ceny zbytu netto dla niwolumabu.

#### Analiza ██████

- Perspektywa NFZ:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ ██████, aby współczynnik kosztów-użyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-użyteczności ██████, konieczne byłoby ██████

#### Analiza ██████

- Perspektywa NFZ:**

W przypadku analizy z perspektywy NFZ ██████, aby współczynnik kosztów-użyteczności niwolumabu nie był wyższy od współczynnika kosztów-użyteczności ██████, konieczne byłoby ██████

Tab. 37. Kalkulacja ceny zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik koszt/efekt dla niwolumabu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla komparatora.

Wariant	Cena progowa, PLN/opak:	Zmiana, %
█████		
NIVO 40 mg	█████	█████
NIVO 100 mg	█████	█████
█████		
NIVO 40 mg	█████	█████
NIVO 100 mg	█████	█████

## 11 Ograniczenia

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z ██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną wskazaną przez 5 ekspertów klinicznych najczęściej stosowanymi (>10% udział w rynku; łączny udział ██████ w schematach lekowych wskazywanych przez ekspertów) terapiami w analizowanym wskazaniu są: ██████████

██████████ Z uwagi na ██████████

██████████

██████████

██████████

Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na badaniach klinicznych z randomizacją. W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe. W tej sytuacji, możliwe było wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z badań jednoramiennych II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, i przeprowadzenie porównania pośredniego opartego na regresji. Podejście to nie jest tak trafne, jak metaanaliza sieciowa randomizowanych badań klinicznych, ponieważ nie jest pewne, czy jakiegokolwiek nieznane lub niezmierzone czynniki prognostyczne nieobecne w modelu regresji wyników mogły wpłynąć na wyniki będące przedmiotem zainteresowania. Trafność tego podejścia zależy od tego, jak dobrze modele predykcyjne opisują badane wyniki.

Model został oparty o strukturę „czas w stanie zdrowia” (*„time-in-state”*). Dla niwolumabu parametry krzywych PFS i OS określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań jednoramiennych CheckMate 275 i CheckMate 032. Dane były dostępne w ok. 21 miesięcznym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy modelu ekonomicznego, konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych. Krzywe PFS i OS dla komparatorów uzyskano poprzez porównanie zgrupowanych względnych efektów leczenia uzyskanych na podstawie porównania pośredniego do krzywych PFS i OS dla niwolumabu. Krzywe te opisywały odsetek pacjentów w każdym z trzech stanów zdrowia (przed progresją, po progresji i zgon) dla każdej interwencji.

Ponieważ w kilku badaniach raportowano OS, ale nie PFS, dla wybranych interwencji konieczne było prognozowanie PFS na podstawie OS. Związek między log HR dla PFS i log HR dla OS oszacowano na podstawie stałych współczynników ryzyka zaczerpniętych z prognozowanych grup kontrolnych dla badań, w których raportowano zarówno PFS, jak i OS (bez przechodzenia pacjentów między ramionami). W celu oceny związku między współczynnikami HR dla PFS i OS wykorzystano ramy metaanalizy wieloczynnikowej (*multivariate meta-analysis model framework*) (Daniels 1997, van Houwelingen 2002). Do oszacowania związku między współczynnikami HR dla PFS i OS zastosowano zaproponowany przez Riley'a i wsp. w 2008 roku (Riley 2008) model dwuwymiarowej metaanalizy efektów stałych. Otrzymany w modelu parametr nachylenia wyniósł 0,61 (95%CrI: 33; 0,99) i został wykorzystany do pomiaru mocy związku między efektami leczenia w zakresie współczynników HR dla PFS i OS. Tam, gdzie współczynniki HR dla PFS nie były dostępne na podstawie porównania pośredniego, związek między stałym współczynnikiem HR dla PFS i OS zastosowano do log HR dla OS porównującego interwencję i niwolumabu w celu otrzymania przewidywanego log HR dla PFS dla tego porównania. Konieczność wykorzystania tych metod w celu oszacowania PFS wystąpiła dla [REDACTED]

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 występujące u co najmniej 5% chorych (zaparcie, gorączka neutropeniczna, neutropenia, ból brzucha, anemia, leukopenia, nudności i wymioty, trombocytopenia, zmęczenie i biegunka) ze względu na potencjalnie istotny wpływ na koszty i jakość życia pacjentów. W przypadku leczenia niwolumabem zdarzenia niepożądane przyjęto na podstawie wyników badań CheckMate 275 and CheckMate 032. Ze względu na brak dostępnej sieci badań randomizowanych do oszacowania efektów względnych (tj. ilorazu szans; ang. *odds ratio*) zdarzenia niepożądane dla komparatorów oszacowane zostały zbiorczo na podstawie częstości występowania danych zdarzeń w badaniach dla analizowanej interwencji. W przypadku dostępności wielu badań dla interwencji, odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane analizowano zbiorczo, korzystając z odwróconej ważonej wariancji (*inverse weighted variance*).

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla stanów przed progresją i po progresji choroby. Założono, że występowanie zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia nie prowadzi do utraty użyteczności. W analizie użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania CheckMate 275, po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010).

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z rakiem urotelialnym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 3 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ, Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.), danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. maja 2017 r. (Komunikaty DGL). W przypadku leków nierefundowanych korzystano z indeksu leków Medycyny Praktycznej, strony internetowej bartoszmowi.pl i strony internetowej <http://apteka0.pl/> w przypadku elektrolitów. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym określenie aktualnej praktyki klinicznej i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: perspektywę analizy, komparator, wartości stopy dyskontowej, horyzont czasowy, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów, częstość wykonywania badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia niwolumabem, masę i powierzchnię ciała chorych oraz rozkłady OS i PFS.





Tab. 38. Wyniki analizy: niwolumab vs komparator.

Analiza perspektywa:	Różnica kosztów, PLN:	Różnica QALY, lata:	ICUR, PLN/QALY:
██████████	██████████	1,38	██████████
██████████	██████████	1,38	██████████
██████████	██████████	1,38	██████████
██████████	██████████	1,38	██████████

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności ma ██████████

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 7A i 7B; zmiana o ██████████). Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż niwolumab pozwala wydłużyć życie jak i wydłużyć życie w pełnym zdrowiu, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia.

Nie obserwowano znaczących różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy niwolumabem i ██████████ (6,70 mies. vs 6,08 mies.). Należy jednak zauważyć, iż czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie stanowi kompleksowej oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego, a przeżycie całkowite (OS) pozostaje wciąż istotnym punktem końcowym dla badań klinicznych w onkologii. W trakcie leczenia niektórych nowotworów obserwuje się tak zwaną pseudoprogresję, czyli pozorny wczesny postęp choroby; po którym często następuje długotrwała regresja. Zjawisko to występuje między innymi u około 10% chorych otrzymujących immunoterapię. Wystąpienie pseudoprogresji może sprawiać trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie według powszechnie przyjętych kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) (Duchnowska 2017). Pomimo że *Food and Drug Administration* i *European Medicines Agency* coraz częściej akceptują PFS jako główny punkt końcowy w wielu badaniach klinicznych z randomizacją (szczególnie ich wynikiem jest istotna duża bezwzględna wartość poprawy PFS), to w większości przypadków nie opiera się to na istniejących danych, że poprawa PFS przekłada się na poprawę OS lub jakości życia – nadal złotym standardem dla rejestracji nowych terapii jest istotne statystycznie wydłużenie OS i/lub poprawa jakości życia. W chwili obecnej można przyjąć, że OS jest bezwzględnie najlepszym punktem końcowym oceny leczenia, gdyż mediana przeżycia po progresji choroby podczas leczenia jest krótka i nie przekracza 12 miesięcy (Rutkowski 2016).

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka urotelialnego, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2017 roku jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (NCCN 2017). W pozostałych wytycznych nie wskazano miejsca niwolumabu w terapii raka urotelialnego, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

## 13 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Analiza [REDACTED], perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza [REDACTED], perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

## 14 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z ██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z problemem decyzyjnym, w obliczeniach wykorzystano model opracowany przez Precision Health Economics i dostarczony przez Wnioskodawcę. Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne dla docelowej populacji chorych, uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem opracowanych norm dla Polski oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii 3 ekspertów klinicznych w leczeniu raka urotelialnego (dane dotyczące struktury leczenia w aktualnej praktyce klinicznej opracowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych). Koszty oszacowano w oparciu o ceny leków i procedur medycznych obowiązujące na październik 2017. Przyjęto 30-letni horyzont czasowy, co ze względu na zaawansowany stan kliniczny oraz specyfikę modelu (ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia poza horyzont czasowy badań klinicznych), wydaje się być odpowiednim podejściem.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika usług zdrowotnych. Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego łącznie. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniach dla niwolumabu wynosiła 66 lat i 65,5 roku), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Ze względu na dostępność badań jednoramiennych dla niwolumabu i wykorzystanie metod statystycznych do określenia względnych efektów leczenia, wyniki należy interpretować przez pryzmat ograniczeń danych i metody. Należy, jednak wskazać, że przy dążeniu do numerycznego porównania wyników badań jednoramiennych oraz do oszacowania współczynników kosztowej efektywności, konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń.

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym jest opcją kosztowo-efektywną ██████████

██████████ Wartość współczynnika ICUR ██████████  
██████████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ ██████████  
██████████, wynika m.in. z ██████████  
██████████  
██████████

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również

---

w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017)*. W przypadku leczenia raka urotelialnego niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. Otrzymaany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 15 Aneks

### 15.1 Treść ankiety

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym urotelialnym rakiem pęcherza moczowego (mUC), dalej nazywanym nowotworem zaawansowanym, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (progresji po co najmniej jednej linii chemioterapii lub wznowie w ciągu 12 miesięcy od chemioterapii okołooperacyjnej) w Polsce.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania niwolumabu w leczeniu docelowej populacji chorych.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **modyfikację i/lub uzupełnienie** wartości. Dane do uzupełnienia (tj. dane dla których nie wymieniono przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o wskazanie zasobów istotnych z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane) oraz przez pacjenta (leki nierefundowane). Prosimy o jak najbardziej precyzyjne określenie zużycia zasobów (m.in. wskazanie konkretnych grup JGP czy dawkowania leków wraz z liczbą dni ich stosowania).

Prosimy o niezostawianie pustych miejsc. W przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących dane w oparciu o własne doświadczenia.

Ankieta składa się z 3 części:

1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.
2. Określenie aktualnej praktyki klinicznej leczenia mUC,
3. Badanie zużycia zasobów medycznych w związku z leczeniem mUC.

#### 15.1.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Poniżej przedstawiono schematyczny proces dochodzenia do populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ryc. 12. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu mUC.

## Populacja docelowa



### TŁO EPIDEMIOLOGICZNE:

1. W KRN w 2014 r. raportowano **6 704 nowych przypadków** zachorowania na raka pęcherza moczowego.
2. W KRN w 2014 r. raportowano **3 423 zgonów** z powodu na raka pęcherza moczowego.
3. Wg danych NFZ w 2014 było **49 620 chorych** z rozpoznaniem zasadniczym C67 (rak pęcherza moczowego).
4. Wg różnych źródeł rak urotelialny może stanowić **do 95% przypadków** raka pęcherza moczowego.

### Założenie do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego (mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem wynosiła **7 miesięcy**) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto **liczbę zgonów** z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych KRN.

\* Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Chyama C, Sazi A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azirlevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar; 18(3):312-322.

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić **przybliżenie** potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono propozycję oszacowania liczebności populacji docelowej. Dane do uzupełnienia (odsetki oraz wynikające z nich liczba chorych) zaznaczone zostały dwoma ~~XX~~ wyróżnionymi kolorem żółtym.

**Tab. 39. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego.**

Liczba zgonów z powodu raka pęcherza moczowego - dane KRN (chorzy z postacią zaawansowaną choroby, tj. potencjalni chorzy, którzy mogliby się zakwalifikować do wcześniejszego leczenia NIV)	ok. 3 500
Odsetek chorych z typem urotelialny raka pęcherza moczowego	<del>XX</del> %
LICZBA chorych z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego	<del>XX</del>
Odsetek chorych kwalifikowanych do chemioterapii	<del>XX</del> %
LICZBA chorych kwalifikowanych do chemioterapii	<del>XX</del>
Odsetek chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	<del>XX</del> %
LICZBA chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	<del>XX</del>
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii	<del>XX</del> %
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii	<del>XX</del>
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	<del>XX</del> %
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	<del>XX</del>



## 15.1.2 Określenie aktualnej praktyki klinicznej leczenia mUC

Poniższa tabela dotyczy określenia odsetków chorych leczonych dostępnymi opcjami terapeutycznymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz zmiany tych odsetków w momencie dostępności niwolumabu (w I i II roku).

Prosimy o wskazanie **najczęstszych** opcji terapeutycznych, akceptując upraszczające założenie, że pominięte zostaną sporadycznie stosowane leki i ich połączenia.

Tab. 40. Struktura stosowanego aktywnego leczenia w mUC - chorzy kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii (po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnej platyny).

AKTUALNA praktyka kliniczna (brak dostępności niwolumabu)		SPODZIEWANA praktyka kliniczna (dostępność niwolumabu)		
			I rok	II rok
Niwolumab, %	0	Niwolumab, %*		
Np. paklitaksel, %		Pozostałe (łącznie), %		
Np. docetaksel, %				
Inne.....				
Inne.....				
ŁĄCZNIE	100%	ŁĄCZNIE:	100%	100%

\*: odsetek równy odsetkowi chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem z tabeli wyżej.

Komentarze.....  
 .....

### 15.1.3 Badanie zużycia zasobów

Badanie zużycia zasobów obejmuje:

1. Zużycie zasobów związanych z podaniem leków w ramach aktywnej terapii raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (*faza pre-progression*). Aktywną terapią może być niwolumab lub aktualna praktyka kliniczna (np. paklitaksel lub docetaksel, patrz tabela w rozdz. 1.1.1).
2. Zużycie zasobów w trakcie aktywnej choroby i leczenia - zużycie zasobów częściowo uzależnione od stosowania NIV lub aktualnej praktyki klinicznej.
3. Zużycie zasobów w okresie po progresji choroby (BSC; *faza post-progression*) związane z monitorowaniem stanu chorego i leczenia - zużycie zasobów niezależne od wcześniej stosowanego aktywnego leczenia.
4. Zużycie zasobów w ramach opieki końca życia (opieki paliatywnej).

W okresie wolnym od progresji choroby pacjenci otrzymują aktywne leczenie niwolumabem lub w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej wskazanej w tabeli w rozdz. 1.1.1 (np. paklitaksel lub docetakselem, itd.).

Po nieskuteczności leczenia niwolumabem lub dotychczasowej praktyki klinicznej (tj. po progresji) chorzy mogą być leczeni w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC; ang. *best supportive care*), a następnie w ramach opieki końca życia.

#### 15.1.3.1 Zużycie zasobów związanych z podaniem leków

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych z **podaniem leków** (rodzaj i częstość wizyt oraz odsetek chorych) prosimy o uzupełnienie brakujących wartości.

Wybór terapii w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej patrz tabela w rozdz. 1:1.1.

**Tab. 41. Sposób podania leków w leczeniu mUC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny**

Lek	Procedura	Dawka	Częstość	Odsetek chorych
niwolumab (program lekowy)	Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu - 2 pkt	3 mg/kg	co 2 tyg.	XX
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu - 9 pkt			XX
	ŁĄCZNIE			100%
Np. paklitaksel lub docetaksel	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią - 2 pkt	W zależności od schematu		XX
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) - 3 pkt			XX

Lék	Procedura	Dawka	Częstość	Odsetek chorych
	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A - 7 pkt.			XX
	ŁĄCZNIE			100%
inne... (jakie?)*	XX	XX	XX	100%
	ŁĄCZNIE:			100%

DAWKOWANIE, np.:

- **Paklitaksel:** 175 mg/m<sup>2</sup> w dni 1. co 3 tygodnie
- **Docetaksel:** 75 mg/m<sup>2</sup> w dni 1. co 3 tygodnie

\*dawkowanie dla „Inne”: .....

### 15.1.3.2 Zużycie zasobów w trakcie aktywnego leczenia (*pre-progression*)

Poniższe tabele dotyczą ustalenia zużycia zasobów związanych ze specyficznym monitorowaniem choroby i leczenia **w okresie 1 miesiąca**:

- w zależności od rodzaju aktywnego leczenia dla procedur/badań;
- niezależnie od rodzaju aktywnego leczenia dla leków.

Prosimy o uzupełnienie brakujących wartości.

Tab. 42. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 1 miesiąca.

Terapia	Procedura „badania	Liczba	Częstość w ciągu 1 miesiąca	Odsetek chorych %
niwolumab	W1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX	XX	XX
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	XX	XX	XX
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX	XX	XX
	Hospitalizacje (jaka JGP)	XX	XX	XX
	TK	XX	XX	XX
	MR	XX	XX	XX
	Scyn tygrafia	XX	XX	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Np. paklitaksel	Okresowa ocena odpowiedzi (dla chemioterapii)	XX	XX	XX

Terapia	Procedura/badania	Liczba	Częstość w ciągu 1. miesiąca	Odsetek chorych, %
lub docetaksel	WM1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX	XX	XX
	WM2 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	XX	XX	XX
	WM3 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX	XX	XX
	Hospitalizacje (jaka JGP)	XX	XX	XX
	TK	XX	XX	XX
	MR	XX	XX	XX
	Scyntygrafia	XX	XX	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
inne... (jakie?)	XX	XX	XX	

KOMENTARZ:.....  
 .....  
 .....

W poniższej tabeli prosimy o wskazanie leków stosowanych u chorego w okresie wolnym od progresji choroby jednocześnie z aktywnym leczeniem (niezależnie od tego jakie leczenie aktywne jest stosowane) - w okresie 1 miesiąca.

Tab. 43. Leki (inne niż aktywne leczenie) stosowane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego leczenia) - w okresie 1 miesiąca.

Kategoria	Preparat/Substancja czynna	Dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych
Leki przeciwbólowe	fentanyl-system transder.	1,2 mg	ciągle	XX
	tramadol	200 mg	ciągle	XX
	ketoprofen	175 mg	ciągle	XX
	tramadol+paracetamol	37,5 + 325 mg	ciągle	XX
	diklofenak	100 mg	ciągle	XX
	oksykodon	20 mg	ciągle	XX
	oksykodon+nalokson	20 mg	ciągle	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Glikokortykosteroidy	deksametazon	16 mg	3 dni	XX
	prednizon	10 mg	ciągle	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Bisfosfoniany	kwas zolendronowy*	4 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	pamidronian*	90 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX

	klodronian	1600 mg	ciągle	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Leki przeciwwymiotne	ondansetron	8 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	metoklopramid	0,02 mg	ciągle	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Leki przeciwzakrzepowe	enoksaparyna	105 mg	ciągle	XX
	nadroparyna	11 900 mg	ciągle	XX
	dalteparyna	11 083 mg	ciągle	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Inne leki	omeprazol	40 mg	3 dni	XX
	pantoprazol	20 mg	5 dni	XX
	rywaroksaban	10 mg	ciągle	XX
	darbepoetyna alfa	0,5 mg	1/3 tyg.	XX
	filgastrim	48 mg	7 dni	XX
	pegfilgastrim	6 mg	1i	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX

### 15.1.3.3 Zużycie zasobów w okresie po progresji choroby (BSC)

W celu ustalenia kosztów leczenia objawowego mUC w okresie po progresji choroby (najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*, BSC) prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **1 miesiąca**:

- hospitalizacje, badania oraz zabiegi;
- leki:
  - o chemioterapia stosowana w ramach najlepszej terapii wspomagającej w zależności od wcześniejszego rodzaju aktywnego leczenia;
  - o leki (inne niż chemioterapia) niezależnie od wcześniejszego rodzaju aktywnego leczenia stosowane.

Tab. 44. Hospitalizacje i badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).

Kategoria	Świadczenie	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Hospitalizacje	XX	XX	XX
Świadczenia specjalistyczne	XX	XX	XX
Badania kosztochłonne	XX	XX	XX
Inne	inne... (jakie?)	XX	XX

**Tab. 45. Zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepszą terapią wspomagającą/leczenie objawowe).**

Kategoria	Grupa JGP, grupa zabiegów, kategoria NFZ	Średnia liczba zabiegów	Odsetek chorych
Radioterapia paliatywna kości	Teleradioterapia paliatywna (cały kurs) + Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	XX	XX
Radioterapia paliatywna OUN	Teleradioterapia paliatywna (cały kurs) + Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	XX	XX
Radioterapia paliatywna klatki piersiowej	Teleradioterapia paliatywna (cały kurs) + Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	XX	XX
Brachyterapia	Brachyterapia z planowaniem standardowym + Hospitalizacja do brachyterapii lub terapii izotopowej	XX	XX
Inne		XX	XX

**Tab. 46. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca – chemioterapia stosowana w ramach najlepszej terapii wspomagającej/leczenie objawowe (lub kolejna linia leczenia).**

Kategoria	Dawkowanie	Procedura podania	Odsetek chorych
Chemioterapia po leczeniu NIVOLUMABEM			
Lek...XX	XX	XX	XX
Lek...XX	XX	XX	XX
Chemioterapia po leczeniu aktualną praktyką kliniczną			
Lek...XX	XX	XX	XX
Lek...XX	XX	XX	XX

KOMENTARZ: .....

.....

.....

**Tab. 47. Leki (inne niż chemioterapia) stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).**

Kategoria	Preparat/Substancja czynna	Dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych
leki przeciwbólowe	fentanyl-system transdermalny	1,2 mg	ciągłe	XX
	tramadol	200 mg	ciągłe	XX
	ketoprofen	175 mg	ciągłe	XX
	tramadol+paracetamol	37,5 + 325 mg	ciągłe	XX
	morfina	60 mg	ciągłe	XX
	dikofenak	100 mg	ciągłe	XX
	gabapentyna	900 mg	ciągłe	XX
	paracetamol	1000 mg	ciągłe	XX
	oksykodon	40 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Glikokortykosteroidy	deksametazon	4 mg	ciągłe	XX
	prednizon	10 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Bisfosfoniany	kwas zolendronowy*	4 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	pamidronian*	90 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	klodronian	1600 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Leki przeciwwymiotne	ondansetron	9 mg	1 podanie co 2 tyg.	XX
	metoklopramid	0,02 mg	ciągłe	XX
	tietyloperazyna	6,5 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Leki przeciwzakrzepowe	enoksaparyna	105 mg	ciągłe	XX
	nadroparyna	11 900 mg	ciągłe	XX
	dalterparyna	11 083 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX
Inne leki	octan megestrolu	400 mg	ciągłe	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX	XX

#### 15.1.3.4 Opieka końca życia (opieka paliatywna)

W celu ustalenia terapii składających się na leczenie końca życia prosimy o uzupełnienie brakujących wartości.

Domyślnie wszystkie leki stosowane po progresji (patrz. rozdz. 15.1.3.3) są kontynuowane w trakcie opieki końca życia.

Prosimy uwzględnić liczbę badań/wizyt/hospitalizacji/zabiegów **w całym okresie** trwania opieki końca życia wskazanym poniżej.

**Tab. 48. Średni czas trwania opieki końca życia u chorych z mUC.**

Średni czas trwania opieki końca życia	XX
--	----

**Tab. 49. Hospitalizacje i badania wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia (w całym okresie).**

Kategoria	Świadczenie	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Hospitalizacje	XX	XX	XX
Świadczenia specjalistyczne	XX	XX	XX
Badania kosztochłonne	XX	XX	XX
Inne	inne... (jakie?)	XX	XX

**Tab. 50. Zabiegi wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia (w całym okresie).**

Kategoria	Grupa JGP, grupa zabiegów, kategoria NFZ	Średnia liczba zabiegów	Odsetek chorych
Hospitalizacje	XX	XX	XX
Radioterapia paliatywna kości	Teleradioterapia paliatywna + Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	XX	XX
Radioterapia paliatywna OUN	Teleradioterapia paliatywna + Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	XX	XX
Terapia izotopowa	Średnia z dostępnych procedur w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie	XX	XX
Inne zabiegi	inne... (jakie?)	XX	XX

**Tab. 51. Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum.**

Kategoria	Rodzaj	Odsetek chorych
Hospicjum	hospicjum stacjonarne	XX
	hospicjum domowe	XX
	inne... (jakie?)	XX



KOMENTARZ:.....  
.....  
.....

### **15.1.3.5 Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia**

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia działań niepożądanych 3 i 4 stopnia uwzględniono: astenię, nudności/wymioty, biegunkę, zaparcia, ból brzucha, niedokrwistość, neutropenię/leukopenię, gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię.

Prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów związanych z **leczeniem pojedynczego zdarzenia**.

Prosimy w pisaniu „0” tam gdzie nie wykonuje żadnych procedur u chorego.

Tab. 52. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne: (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
Astenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	XX	XX
	Leki (preparat; dawka, czas leczenia):	octan megestrolu 400 mg/d przez 60 dni	20%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Nudności/Wymioty	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu); 1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - badania lab:))	75% 25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (F46 Choroby jamy brzusznej) 1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	20% 20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	metoklopramid 30 mg/d przez 5 dni ondansetron 16 mg/d przez 5 dni deksametazon 8,5 mg/d przez 5 dni tietyloperazyna 6,5 mg/d przez 5 dni	50% 10% 10% 10%
	Inne... (jakie?)	gastroskopia	10%
Biegunka	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu); 1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - badania lab:))	50% 25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (F46 Choroby jamy brzusznej) 1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	20% 20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	loperamid 2 mg/d przez 5 dni Metronidazol 1500 mg/d przez 5 dni	50% 25%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Zaparcia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	50%

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny

Działanie niepożądane,	Parametr,	Wartości domyślne: (prosimy o weryfikację)	Odszetek chorych
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	XX	XX
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	laktuloza 15 ml/d przez 30 dni	50%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Ból brzucha	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	90%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (F46 Choroby jamy brzusznej)	50%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Niedokrwistość	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) 1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - badania lab.)	50% 50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	25%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	Przetoczenie KKCz 2 jednostki darbepoetyna-alfa 0,5 mg/d przez 21 dni	25% 10%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Neutropenia/ Leukopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	2 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu + badania)	50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 5 µg/kg m.c./d przez 5 dni amoksycylina + kwas klawulanowy 1875 mg/d przez 7 dni cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	30% 30% 30%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Gorączka neutropeniczna	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - badania lab.) 1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu - RTG)	50% 50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S56 Posocznica o ciężkim przebiegu)	75%

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne: (prosimy o weryfikację)	Odszetek chorych
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 0,38 mg/ d przez 6 dni amoksycylina + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni ciprofloksacyna 500 mg/ d przez 7 dni ceftazydym 2500 mg/d przez 6 dni cefuroksym 2250 mg/d przez 7 dni ceftriakson 1000 mg/d przez 7 dni amikacyna 500 mg/ d przez 7 dni	90% 75% 75% 75% 25% 25% 25%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Trombocytopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	2 (W11 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - badania lab.)	100%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości; inne choroby krwi i śledziony)	50%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	przetoczenie płytek krwi (2 przetoczenia po 4 jednostki; podanie w ramach hospitalizacji powyżej) prednizon/prednizolon (30 mg przez 6 dni)	100% 100%
	Inne... (jakie?)	XX	XX

## 15.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nivolumabem w porównaniu do analizowanych komparatorów.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani jednostki chorobowej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 14.09.2017 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.).

**Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla nivolumabu w analizowanej populacji chorych.**

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.09.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	207 810
#2	Cost allocation [mh]	1 979
#3	Cost-benefit analysis [mh]	69 801
#4	Cost control [mh]	31 184
#5	Cost savings [mh]	10 340
#6	Cost of illness [mh]	22 169
#7	Cost sharing [mh]	4 063
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	207 810
#9	nivolumab[nm]	457
#10	nivolumab[tw]	1 462
#11	opdivo[tw]	35
#12	MDX-1106[tw] OR MDX 1106[tw]	3
#13	ONO-4538[tw] OR ONO 4538[tw]	9
#14	BMS-936558[tw] OR BMS 936558[tw]	23
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 471
#15	#8 AND #15	8

**Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.09.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	76 591
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	125 702
#3	'Cost of illness'/exp	16 830
#4	'Cost control'/exp	59 597
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 014
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	254 307
#7	nivolumab/exp	4 924
#8	nivolumab	5 096
#9	opdivo	311
#10	'mdx 1106'	285
#11	'ono 4538'	174
#12	'bms 936558'	429
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5 122
#14	#6 AND #13	111

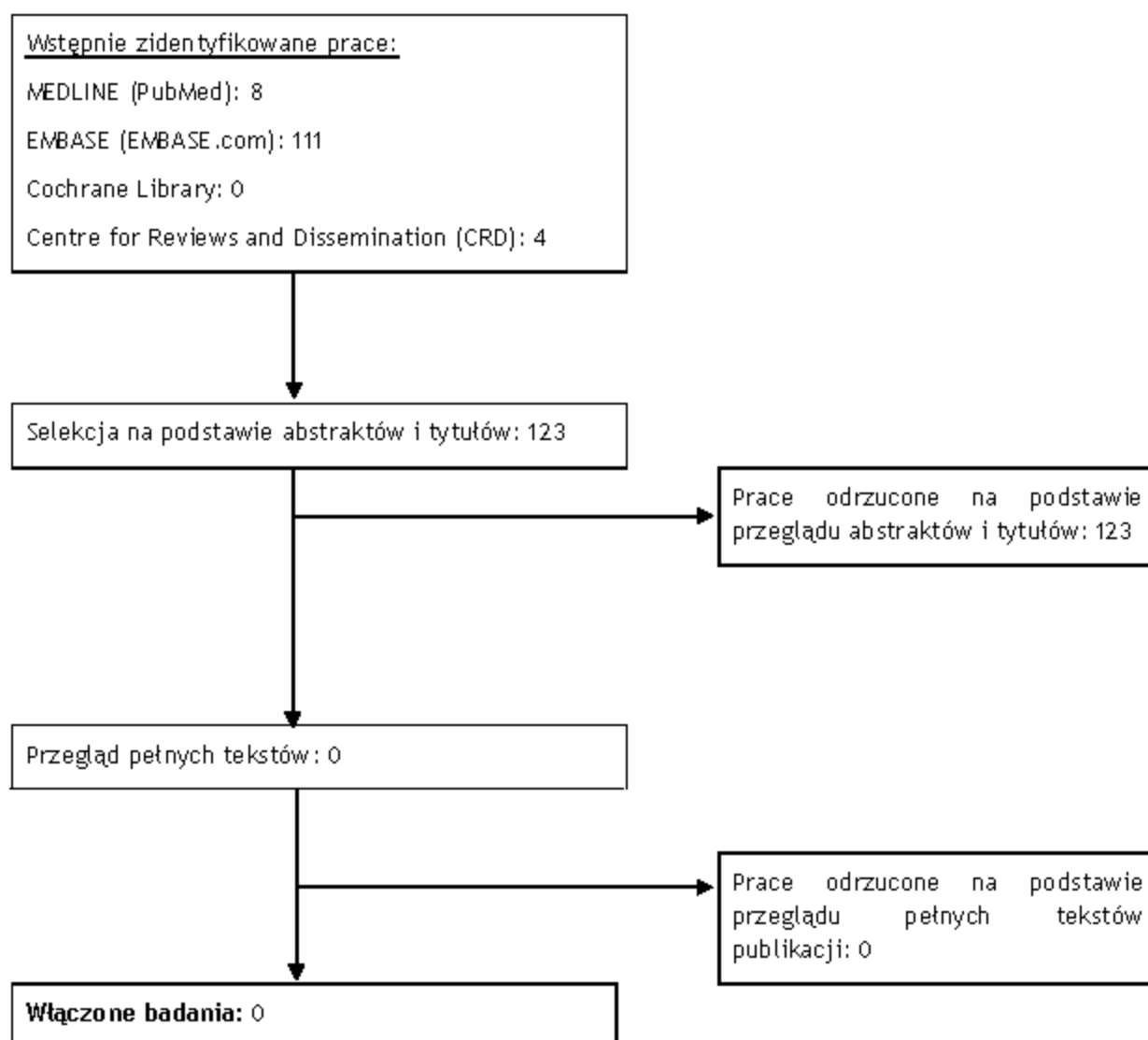
**Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 14.09.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	25 450
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	18 396
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 296
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	1 018
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 337
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 450
#9	nivolumab	425
#10	opdivo	19
#11	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	4
#12	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	6
#13	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	9
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	427
#15	#8 AND #14	0

**Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 14.09.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(nivolumab) OR (opdivo)	40
#2	cost*	24 305
#3	#1 AND #2	4

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji artykułów naukowych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).





## 15.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 14.09.2017 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.).

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych pełnotekstowo badań opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.**

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 14.09.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	419 981
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	21 497
#3	"carcinoma, transitional-cell"[MeSH]	17 190
#4	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 521 003
#5	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	49 832
#6	#4 AND #5	31 515
#7	#3 OR #6	31 515
#8	#1 AND #2 AND #7	2

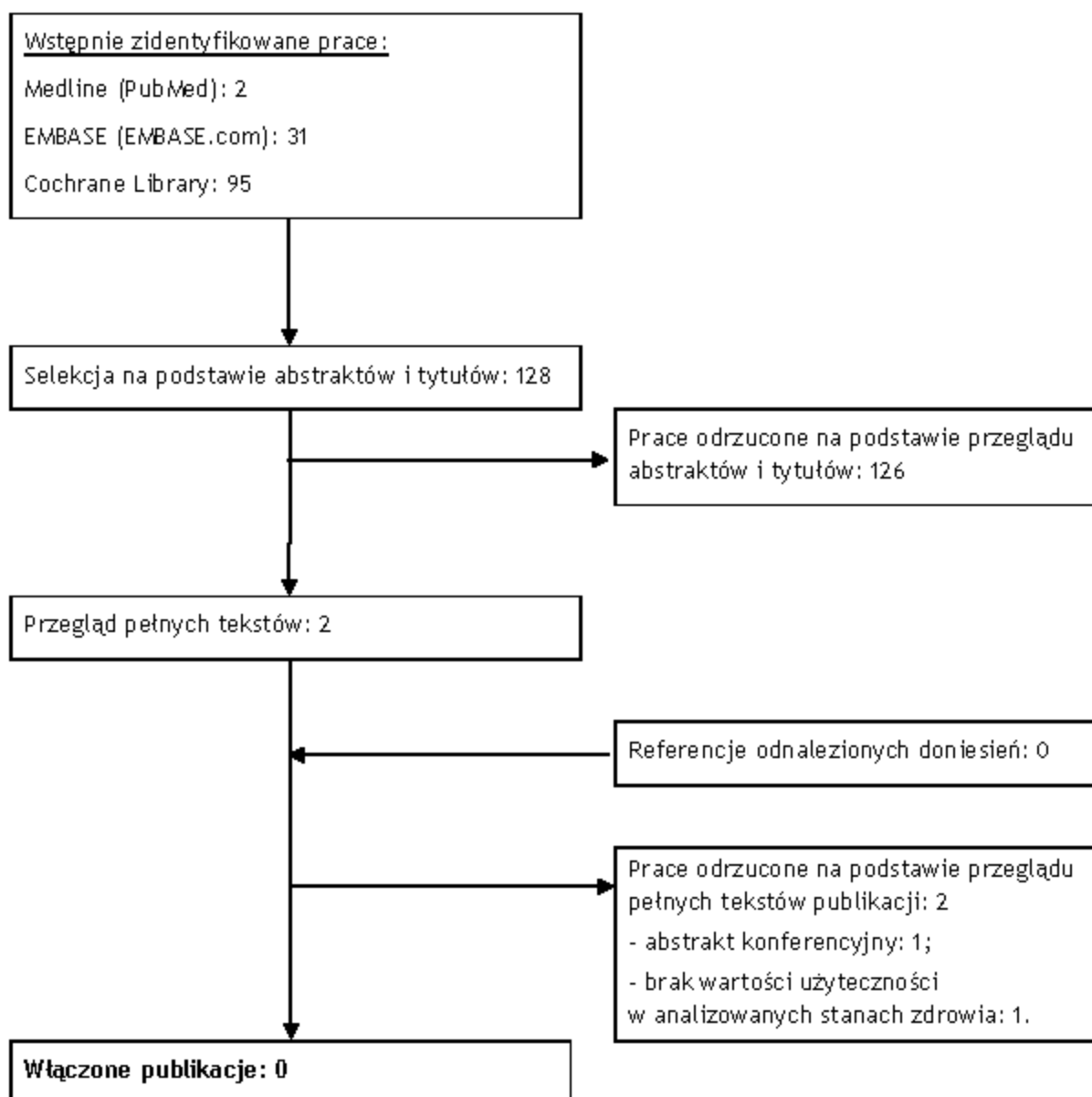
**Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.09.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	671 647
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	439 344
#3	'carcinoma, transitional cell'/exp	22 772
#4	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 997 813
#5	urotheli* OR transitional	66 330
#6	#4 AND #5	41 327
#7	#3 OR #6	41 327
#8	#1 AND #2 AND #7	31

**Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library; dane na dzień 14.09.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	70 219
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	58 509
#3	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	453
#4	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	150 909
#5	urotheli* OR transitional	1 924
#6	#4 AND #5	1 225
#7	#3 OR #6	1 225
#8	#1 AND #2 AND #7	95

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



**Tab. 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Necchi A, Grimm M.-O, Rétz M, Arija J.A.A, Bracarda S, Bedke J, Baron A.D, Sharma P, Galsky M.D, Vaena D.A, Kalinka-Warzocha E, Cwikiel M, Pal S.K, Morales R, Taylor F, Gooden K.M, Plimack E.R. Health-related quality of life as a marker of treatment benefit with nivolumab in platinum-refractory patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma from CheckMate 275 Journal of Clinical Oncology (2017) 35:15 Supplement 1; Date of Publication: 20 Jun 2017.	Abstrakt konferencyjny
2	Onishi T, Sasaki T, Hoshina A. Intermittent chemotherapy is a treatment choice for advanced urothelial cancer. Oncology. 2012;83(1):50-6.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia

## 15.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.6.1, 15.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8, 9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8, 9	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych; także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	1.1, 1.1	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	1:1	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	1,1	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?		
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 a) (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczbą lat życia,	10.1	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczbą lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	10.2	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt: 14b?	10.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.6.2, 15.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	7.7.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.7.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 8.1, 9.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 8.2, 9.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?.	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	15.2; 15.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu. ....	18
Ryc. 2. Krzywe PFS i OS dla niwolumabu ekstrapolowane przy użyciu alternatywnych modeli wielomianowych pierwszego i drugiego stopnia.....	27
Ryc. 3. Krzywe PFS i OS dla niwolumabu wybrane do analizy podstawowej. ....	28
Ryc. 4. Krzywe PFS (analiza podstawowa) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ , $p_2=-1$ ). ....	31
Ryc. 5. Krzywe PFS (analiza wrażliwości) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu Weibulla ( $p_1=0$ ). ....	31
Ryc. 6. Krzywe OS (analiza podstawowa) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ ; $p_2=-0,5$ ).....	33
Ryc. 7. Krzywe OS (analiza wrażliwości) dla interwencji i komparatorów dla zmiennego w czasie HR określonego w modelu wielomianowym drugiego stopnia ( $p_1=0$ ; $p_2=0$ ). ....	33
Ryc. 8. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].	50
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED]. .....	51
Ryc. 10. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED]. .....	55
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności niwolumab vs komparator. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED].....	56
Ryc. 12. Schemat oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu mUC. ....	70
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).....	87
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	90



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO. ....	10
.....	11
.....	12
.....	12
Tab. 5. Zestawienie danych wykorzystanych w modelu ekonomicznym. ....	23
Tab. 6. Zgodność dopasowania rozkładów parametrycznych i prawdopodobieństwa PFS przy ekstrapolacji wyników modelowania dla niwolumabu.....	24
Tab. 7. Zgodność dopasowania rozkładów parametrycznych i prawdopodobieństwa OS przy ekstrapolacji wyników modelowania dla niwolumabu.....	25
Tab. 8. Zestawienie różnic w parametrach skali i kształtu dla PFS komparatorów w porównaniu do niwolumabu dla zmiennego w czasie HR w modelu wielomianowym oraz dla HR stałego w czasie. ....	30
Tab. 9. Zestawienie różnic w parametrach skali i kształtu dla OS komparatorów w porównaniu do niwolumabu dla zmiennego w czasie HR w modelu wielomianowym oraz dla HR stałego w czasie. ....	32
Tab. 10. Odsetki zdarzeń niepożądanych dla leczenia odniesienia (niwolumabu).....	34
Tab. 11. Odsetki zdarzeń niepożądanych dla komparatorów.....	34
Tab. 12. Przyjęte w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia.....	35
Tab. 13. Koszty zakupu leków (PLN/mg).....	37
Tab. 14. Koszty podania leków (PLN/podanie).....	38
Tab. 15. Koszty przed progresją (PLN). ....	38
Tab. 16. Koszty chemioterapii stosowanej po progresji (PLN/cykl). ....	38
Tab. 17. Koszty po progresji (PLN).....	39
Tab. 18. Koszty opieki końca życia (PLN). ....	39
Tab. 19. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN/zdarzenie). ....	39
Tab. 20. Podsumowanie parametrów klinicznych. ....	40
Tab. 21. Koszty włączone do modelu.....	41
Tab. 22. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy ekonomicznej (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	46
Tab. 23. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	48
Tab. 24. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED]. ....	48
Tab. 25. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED]. ....	49
Tab. 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]. ....	49
Tab. 27. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED].	50

---

Tab. 28. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED].....	52
Tab. 29. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	53
Tab. 30. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	53
Tab. 31. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	54
Tab. 32. Wyniki deteministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	54
Tab. 33. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED]. .....	55
Tab. 34. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED].....	57
Tab. 35. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących niwolumab.....	58
Tab. 36. Iloraz kosztu stosowania niwolumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących komparator. ....	58
Tab. 37. Kalkulacja ceny zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik koszt/efekt dla niwolumabu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla komparatora.....	59
Tab. 38. Wyniki analizy: niwolumab vs komparator.....	64
Tab. 39. Oszacowanie populacji docelowej dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka pęcherza moczowego.....	71
Tab. 40. Struktura stosowanego aktywnego leczenia w mUC - chorzy kwalifikujących się do leczenia chemioterapią kolejnej linii (po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnej platyny). ....	72
Tab. 41. Sposób podania leków w leczeniu mUC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.....	73
Tab. 42. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia w okresie 1 miesiąca.....	74
Tab. 43. Leki (inne niż aktywne leczenie) stosowane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego leczenia) - w okresie 1 miesiąca.....	75
Tab. 44. Hospitalizacje i badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	76
Tab. 45. Zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe). ....	77
Tab. 46. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca - chemioterapia stosowana w ramach najlepszej terapii wspomagającej/leczenie objawowe (lub kolejna linia leczenia).....	77
Tab. 47. Leki (inne niż chemioterapia) stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 1 miesiąca (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	78
Tab. 48. Średni czas trwania opieki końca życia u chorych z mUC. ....	79
Tab. 49. Hospitalizacje i badania wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia (w całym okresie).....	79
Tab. 50. Zabiegi wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia (w całym okresie). ....	79
Tab. 51. Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum. ....	79

---

Tab. 52. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych. . .	81
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.09.2017 r. ....	84
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.09.2017 r. ....	85
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 14.09.2017 r. ....	85
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 14.09.2017 r. ....	86
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.09.2017 r. ....	88
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.09.2017 r. ....	89
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 14.09.2017 r. ....	89
Tab. 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	91

## Bibliografia

- Akaza 2007** Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: A Japanese experience. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37(3): 201-6.
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza kliniczna, Warszawa 2017.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- Choueiri 2012** Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 507-12.
- Choueiri 2017** Choueiri TK, Hahn NM, Werner L, Regan MM, Rosenberg J, investigators B-. Borealis-2: A randomized phase II study of OGX-427 (apatorsen) plus docetaxel versus docetaxel alone in platinum-resistant metastatic urothelial cancer (mUC) (Hoosier Cancer Research Network GU12-160). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(6\_suppl): 289-.
- Duchnowska 2017** Duchnowska R, Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii u chorych na nowotwory. *Onkol Prakt Klin Edu* 2017;3(2):67-70.
- Fleeman 2013** Fleeman N, Bagust A, Beale S, et al. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/documents/lung-cancer-non-small-cell-egfr-mutation-positive-afatinib-evaluation-report2> [dostęp 08.09.2017 r.]
- Goeree 2016** Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *J Med Econ* 2016; 19(6): 630-44.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- GUS trwanie życia** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 23.08.2017 r.]
- Informator NFZ** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- Jansen 2011** Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 61.
- Joly 2009** Joly F, Houede N, Noal S, et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. *Clinical Genitourinary Cancer* 2009; 7(2): E28-E33.
- Jones 2017** Jones RJ, Hussain SA, Protheroe AS, et al. Randomized Phase II Study Investigating Pazopanib Versus Weekly Paclitaxel in Relapsed or Progressive Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(16): 1770-7.
- Kim 2016** Kim YS, Lee SI, Park SH, et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer* 2016; 14(1): 76-81.

<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a>
<b>Latimer 2011</b>	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2011. <a href="http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf">http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf</a> [dostęp 08.09.2017 r.]
<b>Necchi 2017</b>	Necchi A, Grimm M-O, Retz M, et al. Health-Related Quality of Life As a Marker of Treatment Benefit With Nivolumab In Platinum-Refractory Patients With Metastatic Or Unresectable Urothelial Carcinoma From CheckMate 275. 2017.
<b>NCCN 2017</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder Cancer. Version 5.2017. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf</a> [dostęp 19.09.2017 r.]
<b>NICE vinflunine 2010</b>	National Institute For Health And Clinical Excellence. Vinflunine for the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Single Technology Appraisal (STA). 23 July 2010. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta272/documents/transitional-cell-carcinoma-of-the-urothelial-tract-vinflunine-pierre-fabre4">https://www.nice.org.uk/guidance/ta272/documents/transitional-cell-carcinoma-of-the-urothelial-tract-vinflunine-pierre-fabre4</a> [dostęp 08.09.2017 r.]
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2017. <a href="http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-28-sierpnia-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2017/">http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-28-sierpnia-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2017/</a> [dostęp 12.09.2017 r.]
<b>Obwieszczenie Prezesa GUS 2016</b>	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <a href="http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html">http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html</a>
<b>Ouwens 2010</b>	Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. <i>Res Synth Methods</i> 2010; <b>1</b> (3-4): 258-71.
<b>Petrylak 2016</b>	Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016; <b>34</b> (13): 1500-9.
<b>Phillippo 2016</b>	Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton KJ. NICE DSU Technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Regent Court, 30 Regent Street Sheffield, S1 4DA, 2016. <a href="http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf">http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf</a> [dostęp 08.09.2017 r.]
<b>PRISMA</b>	Mohr D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; <b>6</b> (7): e1000097.
<b>QUOROM</b>	Mohr D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999; <b>354</b> :1896-900.

- Riley 2008** Riley RD, Thompson JR, Abrams KR. An alternative model for bivariate random-effects meta-analysis when the within-study correlations are unknown. *Biostatistics* 2008; 9(1): 172-86.
- Rosenberg 2016** Rosenberg J, Bono P, Kim J, et al. Nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Updated efficacy by subgroups and safety results from the CheckMate 032 study. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 6): 784P.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rutkowski 2016** Rutkowski P, Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. *Journal of Oncology* 2016, volume 66, number 1, 68-69  
DOI: 10.5603/NJO.2016.0009. Polskie Towarzystwo Onkologiczne  
ISSN 0029-540X
- SIGN Search filters** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ>
- Sharma 2016** Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaika M, Azrilevich A, Rosenberg JE. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1590-1598.
- Sharma 2017** Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312-322.
- Vaughn 2002** Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(4): 937-40.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)