



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

Uzupełnienie analiz HTA względem  
minimalnych wymagań

Warszawa, 2018

**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]

## Spis treści

Spis treści.....	2
1 Uwaga nr 1, 2, 5 i 6 .....	3
2 Uwaga nr 3 .....	4
3 Uwaga nr 4 .....	5
4 Komentarz nr 1 .....	7
5 Komentarz nr 2 .....	8
Spis tabel .....	10
Bibliografia .....	11

## 1 Uwaga nr 1, 2, 5 i 6

1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) dane kosztowe uwzględnione w modelu „CEA\_Opdivo\_koszty\_mUC” oraz w analizie ekonomicznej są niespójne z danymi kosztowymi w modelu farmakoekonomicznym dołączonym do analizy;
- b) wartość współczynnika ICUR wynikająca z zastąpienia paklitakselu przez preparat Opdivo przedstawiona w analizie ekonomicznej jest niespójna z wartością wspomnianego współczynnika wyznaczoną w modelu farmakoekonomicznym dołączonym do analizy.

2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) w modelu dołączonym do analizy ekonomicznej nie wskazano, które z wariantów obliczeń stanowiły wyniki analizy wrażliwości;
- b) w modelu nie odnaleziono obliczeń i wyników dla wszystkich wariantów wskazanych jako scenariusze analizy wrażliwości, w szczególności nie odnaleziono wyników i obliczeń dla scenariuszy zakładających modyfikację parametrów masy i powierzchni ciała pacjentów, kosztów wyznaczonych na podstawie opinii ekspertów i częstości wykonywania badań obrazowych.

5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

Wyjaśnienie: wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił jedynie wyniki analizy progowej w wersji papierowej; załączony model ekonomiczny nie umożliwia zweryfikowania obliczeń w tym zakresie.

6. Dokument elektroniczny dołączony do analizy wpływu na budżet nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: model nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, których dokonano w ramach analizy wpływu na budżet, w szczególności nie umożliwia weryfikacji cen leków uwzględnionych w modelu. Brak możliwości przesłania obliczeń jest szczególnie istotny w kontekście braku zgodności kosztów uwzględnionych w ramach AWB w stosunku do kosztów z modelu AE.

W ramach uzupełnienia do analiz załączono model ekonomiczny uwzględniający powyższe uwagi (zał. 2). Do wniosku z dnia 16.10.2017 r. omyłkowo dołączono wersję elektroniczną modelu, która była wersją roboczą i nie uwzględniała wskazanych wyżej elementów.

## 2 Uwaga nr 3

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5, ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: nie uzasadniono przyjęcia założenia o stosowaniu 2 cykli chemioterapii po progresji.

W analizie ekonomicznej przyjęto stosowanie 2 cykli chemioterapii po progresji choroby, co stanowi arbitralne założenie analizy. Poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu stosowania 10 cykli chemioterapii oraz stosowania chemioterapii po progresji do momentu zgonu (odpowiednio scenariusze 11A i 11B).

Zmiana liczby cykli chemioterapii stosowanej po progresji choroby nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wzrost o ok. 2% w przypadku przyjęcia założenia o stosowaniu chemioterapii po progresji do momentu zgonu).

Tab. 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]

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

Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]

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

### 3 Uwaga nr 4

*Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie:

- a) *Wnioskodawca nie przedstawił elektronicznej wersji obliczeń dotyczących ceny zbytu netto wnioskowanej technologii; przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania paklitakselu;*

W ramach uzupełnienia do analiz załączono model ekonomiczny uwzględniający powyższą uwagę.

- b) *Przedstawione w analizie ekonomicznej obliczenia w opinii Agencji uwzględniają efekty związane ze stosowaniem poszczególnych technologii, co w świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 13 ust 3 i 4) jest nieuprawnione. Cenę progową zgodnie z ww. zapisami należy wyznaczyć przy uwzględnieniu wyłącznie kosztów terapii, przy braku jakichkolwiek różnic w efektach leczenia (w szczególności różnic w skuteczności i bezpieczeństwie);*

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). Ze względu na innowacyjność niwolumabu porównanie jedynie kosztów jego stosowania ze standardową chemioterapią dostępną na rynku od 2008 roku (paklitaksel), przy założeniu braku jakichkolwiek różnic w efektach leczenia (skuteczności i bezpieczeństwie) nie ma praktycznego uzasadnienia. W badaniach klinicznych wykazano, że niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu z rakiem urotelialnym m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jego jakości. Wyniki porównania pośredniego badań jednoramiennych przeprowadzonego przez *Precision Health Economics* w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) wskazują, iż niwolumab jest lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z paklitakselem oraz docetakselem, głównie w długofalowej obserwacji. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) niwolumab jest lepszą opcją terapeutyczną w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z paklitakselem. Także w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) wykazano, że niwolumab może mieć przewagę nad paklitakselem i docetakselem. Z tego względu w analizie ekonomicznej wykorzystano model opracowany przez *Precision Health Economics* i przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Należy podkreślić, że cechą wyróżniającą leczenia immunoonkologiczne w porównaniu do klasycznej chemioterapii, jest utrzymywanie się długofalowych korzyści, które wykraczają

---

późną ocenę PFS, a które wpływają na OS<sup>a,b</sup>. Tym samym wybiórcze porównanie kosztów terapii przy założeniu podobnego czasu do progresji choroby nie jest informatywne.

Stąd dodatkowo, zgodnie z minimalnymi wymaganiami, oszacowano iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz iloraz kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (rozdział 10 Analizy ekonomicznej).

## 4 Komentarz nr 1

*Ponadto zaznaczenia wymaga, iż przekazana dokumentacja nie umożliwia weryfikacji porównania MTC (mixed treatment comparison) przeprowadzonego w ramach AKL. W związku z powyższym zwracam się z prośbą o przesłanie kodu przeprowadzonej metaanalizy wraz z danymi wejściowymi w formie umożliwiającej bezpośrednią implementację do programu R oraz instrukcji przeprowadzenia walidacji.*

Kody WinBUGS przedstawiono w osobnych plikach zarówno w formatach .odc (do otwarcia bezpośrednio w programie WinBUGS), jak i w formatach .docx (do otwarcia w programie Word).



## 5 Komentarz nr 2

Ponadto w związku z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 proszę o przeliczenie ceny progowej w analizie ekonomicznej w odniesieniu do obecnie obowiązującego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

### Analiza

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie nivolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted table content]

[Redacted table content]



## Spis tabel

Tab. 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED] .....4

Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED] .....4

[REDACTED]

[REDACTED]

## Bibliografia

---

<sup>a</sup> Harris SJ, Brown J, Lopez J, Yap TA. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. *Cancer Biol Med*. 2016 Jun;13(2):171-93.

<sup>b</sup> Anagnostou V, Yarchon M, Hansen AR, Wang H, Verde F, Sharon E, Collyar D, Chow LQM, Forde PM. Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 1;23(17):4959-4969.