



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków
Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.2.2018

Data ukończenia: 28 marca 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
ASCT	Przeszczep komórek macierzystych szpiku
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na budżet
BOR	Najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. best overall response)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CER	Współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina
CHMP	Komitet ds Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CISCA	Schemat chemioterapii (cisplatyna, cyklofosfamid, adriamycyna)
CMV	Schemat chemioterapii (cisplatyna, metotreksat, winblastyna)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CrCl	Klirens kreatyniny
CTC	Kryteria toksyczności wg NCI (ang. Common ToxicityCriteria)
CTH	Chemioterapia konwencjonalna
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DOC	Docetaxel
ECOG	Skala oceny sprawności pacjenta wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European society for medical oncology
EURD	Wykaz unijnych dat referencyjnych

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	Schemat chemioterapii (gemcytabina, cisplatyna)
GEM	Gemcytabina
GGN	Górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
hdMVAC	Schemat MVAC w wysokiej dawce
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HuMAb	Ludzie przeciwciała monoklonalne
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
IgG4	Immunoglobina G4
LFTs	Badanie czynności wątroby
MVAC	Schemat chemioterapii (metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
NPP	Named Patient Program
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
PAK	Paklitaxel
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	Receptor programowanej śmierci
PD-L1/2	Ligand receptora programowanej śmierci
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial reponse)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCC	Rak nerkowokomórkowy
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
RPM	Rak pęcherza moczowego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	Badanie rentgenowskie
SCCHN	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMTF	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSH	Hormon tyreotropowy
TK	Tomografia komputerowa
TURBT	Elektroresekcja przezcewkowa
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1938,)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VAS	Wizualna skala analogowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	45
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	45
6.1.2.	Opis modelu wnioskodawcy	45
6.1.3.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	48
6.4.	Komentarz Agencji	49
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	53
10.	Kluczowe informacje i wnioski	55
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	58
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	60
13.	Źródła.....	61
14.	Załączniki.....	63

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.01.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1457.2017.9.MB
PLR.4600.1458.2017.9.MB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,
-

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny.

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

- Leki stosowane w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowane ceny zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 4 ml - █████ zł
 - Opdivo 1 fiolka 10 ml - █████ zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.
Al. Armii Ludowej 26,
00-609 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.01.2018, znak PLR.4600.1457.2017.9.MB, PLR.4600.1458.2017.9.MB (data wpływu do AOTMiT 15.01.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.02.2018, znak OT.4331.2.2018.NH.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.02.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Warszawa 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Warszawa 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Warszawa 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Warszawa 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Warszawa 2017.
- Uzupełnienie analiz HTA dla leku niwolumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Opdivo

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518 Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii zawierającej pochodne platyny.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.*
Droga podania	<p>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut*. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo

* na terytorium USA dawkowanie wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie niwolumabu podawane w 30-minutowym wlewie dożylnym.

Skróty: LFTs - badanie czynności wątroby, HuMAb - ludzkie przeciwciało monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobulina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 21.04.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak urotelialny:</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL):</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN):</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: PFS - czas przeżycia bez progresji, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci, NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca, RCC - rak nerkowokomórkowy, EURD - wykaz unijnych dat referencyjnych, ASCT - przeszczep komórek macierzystych szpiku, SCCHN - płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, cHL - klasyczny chłoniak Hodgkina

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Monoterapia niwolumabem (Opdivo) była już oceniana przez Agencję, jednak we wskazaniach innych niż wnioskowane. Rekomendacje były negatywne w przypadku raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka Hodgkina, natomiast pozytywna w przypadku leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych. Pozytywną rekomendację dotyczącą leczenia czerniaka, uzasadniono korzystnymi dla niwolumabu wynikami porównania z dakarbazyną na podstawie randomizowanego badania klinicznego, natomiast w rekomendacjach negatywnych dominują argumenty o niskiej jakości badań klinicznych, na podstawie których wnioskowano o wyższości niwolumabu nad komparatorami oraz o braku jego efektywności kosztowej w porównaniu do komparatorów. Niwolumab był też oceniany w terapii skojarzonej z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka i otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości.

W 2017 roku w AOTMiT był oceniany produkt leczniczy BCG-medac w leczeniu mniej zaawansowanego stadium raka pęcherza moczowego niż analizowane obecnie, mianowicie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Wskazanie dotyczyło pacjentów, którym lek można było podać dopęcherzowo. Otrzymał on negatywną rekomendację zarówno Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości. W uzasadnieniu podkreślono, że choć potwierdzono przewagę ocenianego leku w odniesieniu do komparatorów u pacjentów z rakiem brodawkowatym, to populacja ta stanowi jedynie część populacji docelowej. Ponadto zwrócono również uwagę na brak dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych szczepów BCG oraz nieefektywność kosztową wnioskowanego leku.

W 2015 roku w Agencji oceniany był produkt leczniczy Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia raka pęcherza moczowego podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Lek ten otrzymał pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT, które uzasadniono zwiększeniem skuteczności zabiegu wycięcia nowotworu poprzez zastosowanie wnioskowanej technologii. Należy jednak zaznaczyć, że terapia ta dotyczy łagodniejszego stadium raka, na wcześniejszym etapie leczenia niż obecnie ocenianym.

Obecnie w AOTMiT oceniany jest inny inhibitor PD-1, pembrolizumab. Oceniane wskazanie jest podobne do analizowanego w niniejszej AWA i dotyczy leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia ICD-10: C67.8, w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych, czyli po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo 1 fiolka 4 ml - [redacted] ▪ Opdivo 1 fiolka 10 ml - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca: niwolumab 1144.0
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
Kryteria kwalifikacji spełnione łącznie	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

	6.
Określenie czasu leczenia w programie	
Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem	
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	6.
Dawkowanie	
Badania przy kwalifikacji do leczenia	b)
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	
Monitorowanie skuteczności leczenia	
Monitorowanie programu	3.

Skróty: RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, CrCl - klirens kreatyniny, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ALT - aminotransferaza alaninowa, GGN - górna granica normy, TSH - hormon tyreotropowy, TK - tomografia komputerowa, RTG – badanie rentgenowskie, SMPT - System Monitorowania Programów Terapeutycznych, CTC - kryteriach toksyczności wg NCI (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), WHO - Światowa Organizacja Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni terapią opartą na pochodnych platyny. Wskazanie zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są pacjenci ze sprawnością

[redacted] oraz z określonymi w PL wynikami badań laboratoryjnych. [redacted] wynika z przeciwwskazań do stosowania niwolumabu z lekami immunosupresyjnymi, zapisanych w ChPL Opdivo.

W ubiegłym roku europejska agencja EMA dopuściła do stosowania we wnioskowanym wskazaniu inny inhibitor PD-1, pembrolizumab oraz inhibitor PD-L1 atezolizumab. Oba te leki są również możliwe do zastosowania w I linii leczenia, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią na bazie platyny. Rejestracja zarówno pembrolizumabu jak i atezolizumabu oparta została o randomizowane badania kliniczne wykazujące ich wyższą skuteczność nad obecnie stosowaną chemioterapią paklitakselem, docetakselem i winfluniną, a więc na podstawie dowodów z badań o wyższej wiarygodności niż przedstawione w analizie klinicznej niniejszej AWA.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Opdivo, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej: niwolumab - 1144.0. Obecnie niwolumab jest refundowany przez NFZ w leczeniu zaawansowanego czerniaka. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją dodatkowo w aktualnie ocenianym wskazaniu niwolumab może zostać włączony do istniejącej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM) oznaczany kodem ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość

raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka przejściowokomórkowego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (in situ), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki i nowotwory naciekające. Raka pęcherza moczowego klasyfikuje się wg systemu TNM służącego do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, w którym oceniane są 3 parametry nowotworu: wielkość guza (T – tumor), przerzuty w węzłach chłonnych (N – nodules) oraz przerzuty odległe (M – metastases):

Wielkość guza:

- Tx – nie można ocenić ogniska pierwotnego;
- Tis – rak śródnabłonkowy (in situ);
- T0 – oznacza brak możliwości znalezienia guza pierwotnego;
- T1, T2, T3, T4 – im wyższa liczba przy literze tym większy jest guz lub tym bardziej wrósł on w pobliskie tkanki.

Węzły chłonne:

- NX – nie można sprawdzić, czy w węzłach chłonnych występują komórki nowotworowe;
- N0 – w węzłach chłonnych nie ma komórek rakowych;
- N1, N2, N3, N4 – im wyższe wartości przy literze, tym więcej węzłów chłonnych zawiera komórki nowotworowe.

Przerzuty odległe:

- MX – w tym przypadku nie jest możliwe sprawdzenie czy doszło do przerzutów;
- M0 – bez przerzutów;
- M1, M2 – obecność przerzutów odległych.

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest w pełni poznana. Wśród najczęściej wymienianych czynników etiologicznych mających związek z rozwojem raka pęcherza moczowego znajdują się: palenie tytoniu, ekspozycja na karcynogeny przemysłowe (chlorowane węglowodany alifatyczne, akroleina), nadmierne spożycie kawy, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie RPM ustala się w trakcie badań:

- cystoskopii z pobraniem wycinków do oceny histologicznej,
- cytologii moczu,
- TK jamy brzusznej i miednicy oraz innych badań obrazowych.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Do najczęstszych objawów raka pęcherza należą:

- krwimocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych,
- częstomocz,
- bolesne parcie na mocz, guz w okolicy nadłonowej (w zaawansowanym stadium nowotworu).

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6700 osób (5100 mężczyzn i 1600 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn

i 3,6 dla kobiet. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te jednak mają tendencję do nawrotów, w związku z czym pacjenta należy ściśle obserwować (wykonuje się kontrolne cystoskopie, badanie cytologiczne osadu moczu oraz ultrasonografie). U chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby stosuje się następnie leczenie adjuwantowe polegające na dopęcherzowym podawaniu szczepionki BCG lub cytostatyku (np. gemcytabiny, antracykliny, taksanu). W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a, leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięciu pęcherza moczowego).

U chorych z rozsianym RPM wydłużenie przeżycia uzyskuje się stosując radioterapię lub chemioterapię, np. schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) lub GC (gemcytabina i cisplatyna). Chorych na nieoperacyjnego raka przejściowonabłonkowego o lokalizacji pozapęcherzowej leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.

Źródło: Szczeklik 2017, PTOK 2013, AWA BCG Medac (OT.4350.8.2017)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ za lata 2012-2017 liczba pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67 lub C68 rośnie średnio o ok. 4% z roku na rok. Około 91% z łącznej liczby przypadków raka urotelialnego dotyczy rozpoznania C67, czyli raka pęcherza moczowego. Statystyki NFZ wskazują również, że znacznie więcej pacjentów leczonych jest gemcytabiną niż paklitakselem, co jest sprzeczne z przyjętymi założeniami przez wnioskodawcę. Może to jednak wynikać z faktu, iż z udostępnionych danych nie można wyodrębnić poszczególnych linii leczenia, natomiast gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) jest wg wytycznych klinicznych zalecanym schematem w I linii leczenia, czyli we wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67, C68 wg ICD-10 (dane NFZ)

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10:	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
C65 - rak miedniczki nerkowej	2 469	2 446	2 570	2 825	2 831	2 349
C66 - rak moczowodu	1 035	1 134	1 179	1 290	1 357	1 202
C67 - rak pęcherza moczowego	48 525	50 515	52 395	54 585	56 948	52 502
C68 - rak innych i nieokreślonych narządów moczowych	1 306	1 242	1 143	1 190	1 163	833
Łącznie, w tym:	53 335	55 337	57 287	59 890	62 299	56 886
leczonych paklitakselem	124	155	182	214	239	219
leczonych gemcytabiną	1 522	1 340	1 449	1 646	1 737	1 444

*dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń - wrzesień

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);

- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne), NCI (National Cancer Institute), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), EDF (the European Dermatology Forum), ESMO (European Society for Medical Oncology) i EORTC (the European Organization of Research and Treatment of Cancer).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.02.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 polskie rekomendacje oraz 5 zagranicznych. Wg odnalezionych wytycznych chorych na nieoperacyjnego raka o lokalizacji pozapęcherzowej leczy się według tych samych zasad, co chorych na raka pęcherza moczowego. Rekomendacje polskie jako pierwszą linię leczenia w zaawansowanym stadium raka pęcherza moczowego wymieniają schematy chemioterapii oparte na cisplatynie: MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna) oraz GC (gemcytabina, cisplatyna). Zarówno wytyczne PTU 2013 jak i PTOK 2013 nie precyzują standardu leczenia w II linii dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że wytyczne te publikowane były jeszcze przed zarejestrowaniem immunoterapeutyków we wnioskowanym wskazaniu.

Wg wytycznych amerykańskich NCCN 2017 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka pęcherza moczowego (RPM) oprócz schematów chemioterapii zaleca się również immunoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem. Natomiast w drugiej linii oprócz pembrolizumabu i atezolizumabu rekomendowany jest również niwolumab. Wytyczne NCCN 2017 przyznają pembrolizumabowi silniejszą rekomendację niż atezolizumabowi i niwolumabowi. Inne amerykańskie wytyczne NCI 2018 wymieniają niwolumab oraz atezolizumab jako terapię opcjonalną w II linii leczenia raka pęcherza moczowego uzasadniając rekomendację wynikami najnowszych badań klinicznych. Pozostałe, starsze wytyczne zagraniczne, podobnie jak polskie, nie wspominają o możliwości leczenia niwolumabem pacjentów z rakiem urotelialnym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Sposób leczenia zasadniczo różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z rakiem powierzchniowym leczeni są zachowawczo za pomocą TURBT, zaś chorzy z rakiem naciekającym leczeni są radykalnie. Szczególną grupę stanowią raki nienaciekające dużego ryzyka, które obejmują raki w stopniu T1 oraz śród nabłonkowe (cis, <i>carcinoma in situ</i>), szczególnie nawracające o dużym stopniu złośliwości.</p> <p>W stopniach Ta-T1 leczenie ma na celu zapobieganie nawrotom i progresji choroby, podczas gdy guzy w stopniach T1 G3 obciążone są dużym ryzykiem progresji co potencjalnie jest wskazaniem do przeprowadzenia cystektomii. W przypadku wyższych stopni złośliwości (T2 i więcej) cystektomię radykalną stosuje się z wyboru.</p> <p>U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej CTH. Dobór schematu leczenia zależy od wielu czynników (przede wszystkim od obecności chorób towarzyszących oraz stanu ogólnego chorych). Najczęściej stosowanymi schematami CTH w leczeniu RPM są GC oraz MVAC. Schemat GC, jako mniej toksyczny od MVAC, uważa się obecnie za standard w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego RPM. Długotrwałe przeżycia po zastosowaniu wielolekowej CTH obserwowano jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroby, płuc), z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej.</p> <p>Chorych na nieoperacyjnego raka z nabłonka przejściowego o lokalizacji pozapęcherzowej (moczowód, miedniczka nerkowa) leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTU 2013 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: Wytoczne powstały przy finansowym wsparciu European Association of Urology.</p>	<p>U chorych z guzami Ta i T1 leczeniem z wyboru jest przezcewkowa resekcja guza (TURBT), jednak wykonanie samego zabiegu charakteryzuje się dużym odsetkiem nawrotów. Konieczne jest leczenie adjuwantowe w postaci chemioterapii bądź immunoterapii BCG. Typ terapii dopęcherzowej powinien zostać wybrany w oparciu o analizę grup ryzyka (siła zaleceń: A).</p> <p>U pacjentów z guzami Ta niskiego stopnia zaleca się wykonanie jednej, natychmiastowej wlewki chemioterapii jako całości terapii adjuwantowej (siła zaleceń: A). U pacjentów z guzami Ta, T1 średniego ryzyka po wykonaniu jednej natychmiastowej wlewki chemioterapii należy w okresie 1 roku przeprowadzić pełnodawkową immunoterapię BCG albo następną wlewkę chemioterapii przez maksymalny okres 1 roku (siła zaleceń: A).</p> <p>U pacjentów z chorobą przerzutową chemioterapia złożona zawierająca w swoim zestawie cisplatynę jest standardowym leczeniem od końca lat 80. ubiegłego wieku. Udowodniono, że jako schemat, MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna), jest lepszy od cisplatyny oraz chemioterapii złożonej CISCA (cisplatyna, cyklofosfamid i adriamycyna) a także – według najnowszych danych – lepszy od schematu cisplatyna/docetaksel. Nie ma zdefiniowanego standardu chemioterapii dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowokomórkowym niekwalifikujących się do leczenia (siła zaleceń: B).</p> <p>U pacjentów z najwyższym stopniem ryzyka progresji guza należy rozważyć natychmiastowe wykonanie radykalnej cystektomii (siła zaleceń: C).</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <p><i>A – Zalecenie oparte na dobrej jakości i spójnych badaniach klinicznych, które dotyczyły konkretnych zaleceń i zawierały przynajmniej jedną próbę randomizowaną.</i></p> <p><i>B – Zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, wśród których jednakże nie znalazły się próby randomizowane.</i></p> <p><i>C – Zalecenie wydane pomimo braku mających bezpośrednie zastosowanie dobrej jakości badań klinicznych.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCI 2018 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Standardem w leczeniu zaawansowanego RPM są schematy chemioterapii opartej na cisplatynie (MVAC, hd-MVC, CMV, GC) [1i].</p> <p>Opcjonalnymi terapiami w leczeniu RPM w stadium II lub III jest radykalna cystektomia, radioterapia i neoadjuwantowa chemioterapia [1ii].</p> <p>Ostatnie badania kliniczne pokazują, że alternatywą w leczeniu zaawansowanego (w stadium IV) lub nawracającego raka pęcherza moczowego może być immunoterapia atezolizumabem [2i] lub niwolumabem [2i]. W badaniach klinicznych wykazano aktywne działanie przeciwnowotworowe u pacjentów uprzednio leczonych terapią na bazie platyny.</p> <p>Wytoczne nie wspominają o możliwości leczenia pembrolizumabem.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>1i - badania RCT podwójnie zaślepione</i></p> <p><i>1ii - badania RCT, niezaślepione</i></p> <p><i>2i - nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>3i - serie przypadków oparte na większej populacji</i></p> <p><i>3ii - opisy przypadków</i></p> <p><i>3iii - pojedyncze przypadki</i></p>
<p>NCCN 2017 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia dotyczące doboru właściwego postępowania leczniczego zależą od stopnia zaawansowania nowotworu, jednak w każdym przypadku wykonuje się zabieg TURBT, a następnie dobierane jest odpowiednie leczenie uzupełniające:</p> <ol style="list-style-type: none"> guzy Ta niskiego ryzyka – obserwacja lub chemioterapia dopęcherzowa (mitomycyna, gemcytabina) [1], guzy Ta wysokiego ryzyka – w przypadku stwierdzenia niecałkowitej resekcji należy powtórzyć zabieg TURBT, a następnie terapia BCG (zalecana), chemioterapia dopęcherzowa lub obserwacja [1], guzy w stadium T3 lub T4a: kombinacja chemioterapii na bazie cisplatyny [1] lub TURBT z chemioradioterapią, guzy w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> I linia: hd-MVAC lub GC [1] (lub w przypadku nietolerancji cisplatyny: gemcytabina z karboplatiną lub atezolizumab lub pembrolizumab), II linia: pembrolizumab [1], atezolizumab [2A], niwolumab [2A], durwalumab, avelumab, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, pemetreksed. <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej.</i></p> <p><i>1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, jednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>2B – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje niejednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>3 - zalecenia oparte o dowody niskiego poziomu, nie ma zgodności ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2016 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia należy zakwalifikować pacjenta do odpowiedniej grupy: niskiego, pośredniego lub wysokiego ryzyka (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: C);</p> <p>W przypadku pacjentów z zaawansowanym RPM lub przerzutami I linią leczenia są schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny (GC, MVAC, hd-MVAC) lub karboplatynie/gemcytabinie. Jako II linię leczenia rekomenduje się winfluninę lub udział w badaniach klinicznych. Alternatywnymi opcjami są paklitaksel lub docetaksel.[B]</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>silne zalecenia – korzyści/szkody netto są znaczące</i> <i>umiarkowane zalecenia – korzyści/szkody netto są umiarkowane</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>A – wysoka pewność dowodów (istnieje małe prawdopodobieństwo, aby nowe dowody naukowe spowodowały zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</i> <i>B – średnia pewność dowodów (istnieje prawdopodobieństwo, że nowe dowody naukowe mogą spowodować zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</i> <i>C – niska pewność dowodów (istnieje prawdopodobieństwo, że nowe dowody naukowe spowodują zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</i></p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne zależne jest od stopnia zaawansowania nowotworu.</p> <p>Dla guzów niskiego ryzyka należy przeprowadzić zabieg TURBT, a następnie jednorazowo podać dopęcherzowo mitomycynę C.</p> <p>W przypadku choroby zaawansowanej zaleca się zastosować chemioterapię na bazie cisplatyny przed zabiegiem radykalnej cystektomii lub radioterapii.</p> <p><i>Brak informacji na temat siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>
<p>ESMO 2014 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zabieg TURBT jest leczeniem z wyboru w przypadku każdego raka pęcherza moczowego z ewentualną chemioterapią lub BCG (I, A). Przeprowadzenie kolejnego zabiegu TURBT można rozważyć u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka przed terapią dopęcherzową (II, B) lub po (III, B). W przypadku guzów wysokiego ryzyka zaleca się chemioterapię adjuwantową (MVAC, GC [I, A]), radioterapię lub przeprowadzenie zabiegu cystektomii (III, B).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>A – mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</i> <i>B – umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</i> <i>C – słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</i> <i>D – umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</i> <i>E – silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>I – dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanym</i> <i>II – dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</i> <i>III – oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</i></p>

Skróty: RPM - rak pęcherza moczowego, CTH - chemioterapia konwencjonalna, MVAC - schemat: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna, hd-MVAC – schemat MVAC w wysokiej dawce, GC - schemat gemcytabina, cisplatyna, CISCA - schemat cisplatyna, cyklofosfamid i adriamycyna, CMV - schemat cisplatyna, metotreksat i winblastyna, TURBT - elektresekcja przezcewkowa, RCT - randomizowane badanie kliniczne

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano 1 odpowiedź od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg opinii eksperta, [REDAKTOWANE], obecnie w II linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego nie ma skutecznej opcji terapeutycznej. Aktualnie stosowana chemioterapia, która uwzględnia paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, winfluninę czy erebulinę, wykazuje skuteczność u niewielkiego odsetka chorych, dlatego w zdecydowanej większości przypadków stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Wg eksperta, uzasadnia to fakt, że niwolumab został zarejestrowany w oparciu o badanie jednoramienne. Warto jednak zwrócić uwagę, że inne immunoterapytyki rekomendowane przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, tj. pembrolizumab i atezolizumab, zarejestrowano na podstawie wyższej jakości, randomizowanych badań klinicznych.

Wśród leków stosowanych w II linii leczenia ekspert nie wymienia gemcytabiny, która oprócz paklitakselu i docetakselu, została uwzględniona przez wnioskodawcę jako komparator. Jednocześnie ekspert wskazuje także inne, niż wskazane przez ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę opcje terapeutyczne tj.:winfluninę, pemetreksed oraz erebulinę. Substancje te nie są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

uważa leczenie niwolumabem jako jedyną obecnie, potencjalnie skuteczną, terapię u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego. Szacuje, że w przypadku rozpoczęcia refundowania wnioskowanej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 250 chorych rocznie. Jako potencjalny problem wymienia możliwe nadinterpretowanie zapisów programu lekowego w ocenie stanu sprawności pacjentów wg skali ECOG, w celu zakwalifikowania jak największej liczby chorych do leczenia niwolumabem.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Obecnie w ok 95% przypadków stosuje się best supportive care (BSC), a w ok. 5% chemioterapię z udziałem paklitakselu, docetakselu, pemetreksedu, winfluniny, erebuliny lub badania kliniczne.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Aktualnie stosowana chemioterapia w II linii, u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego opornego na chemioterapię z udziałem cisplatyny, wykazuje minimalną skuteczność. Dlatego u takich chorych najczęściej stosuje się BSC. W związku z niską skutecznością II linii leczenia, badanie kliniczne II fazy, na podstawie którego niwolumab uzyskał rejestrację w krajach UE, do leczenia chorych na raka urotelialnego opornego na leczenie cisplatyną, było badaniem jednoramiennym.
Szacowany odsetek pacjentów chorych na zaawansowanego raka urotelialnego stosujących niwolumab po objęciu jej refundacją	Leczenie niwolumabem będzie możliwe u ok. 500 osób rocznie. Realny dostęp do terapii będzie możliwy u 50% chorych z tej grupy, tj. u 250 chorych rocznie.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Zastosowanie niwolumabu w II linii leczenia u chorych na raka urotelialnego opornego na stosowanie chemioterapii z udziałem cisplatyny jest w chwili obecnej jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla tego rodzaju chorych. W związku z brakiem alternatywnych metod leczenia, może istnieć tendencja do nadinterpretowania zapisów programu lekowego (np. w zakresie sprawności) w celu kwalifikacji do jedynej metody leczenia skutecznie przedłużającej czas do progresji niektórych pacjentów z rakiem urotelialnym.

Skroty: BSC - najlepsze leczenie wspomagające,

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13) obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych: miedniczki nerkowej, (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66), pęcherza moczowego (ICD-10 C67), cewki moczowej (ICD-10 C68), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje w ramach chemioterapii: gemcytabina, dakarbazyna, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, cyklofosamid, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, metotreksat, winblastyna, winkrystyna, mitomicyna, winorelbina, temozolomid, tiotepa, irynotekan.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dwóch spośród trzech komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę w analizie klinicznej: paklitakselu oraz gemcytabiny. Nie przedstawiono danych dotyczących trzeciego komparatora, czyli docetakselu, gdyż jest on obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu jedynie w ramach świadczeń szpitalnych.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88	bezpłatny	0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0,00
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla produktu leczniczego Opdivo stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wskazał terapię paklitaksel. Jako komparatory dodatkowe przyjął docetaksel oraz gemcytabinę.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Paklitaksel	Jest to preparat refundowany i zalecany przez wytyczne w analizowanym wskazaniu.	Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy, przy czym warto zauważyć, że ekspert ankietowany przez Agencję podkreślał niewielką skuteczność tych leków we wnioskowanym wskazaniu.
Docetaksel	Jako preparat nierefundowany w analizowanym wskazaniu (finansowany jedynie w ramach JGP).	
Gemcytabina	Lek refundowany w analizowanym wskazaniu.	

Skróty: RPM - rak pęcherza moczowego, JGP - jednorodne grupy pacjentów

Komentarz Agencji:

Wnioskowany program lekowy umiejscawia stosowanie niwolumabu w II lub dalszej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

Odnalezione wytyczne kliniczne, a także opinie ekspertów, wskazują, iż bazując na najnowszych badaniach klinicznych alternatywą dla terapii niwolumabem, w leczeniu zaawansowanego RPM, może być immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD-1 (pembrolizumab) lub anti-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab). Żaden z tych leków nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu. Niwolumab został zarejestrowany jako pierwszy immunoterapeutyk w leczeniu zaawansowanego, urotelialnego raka pęcherza moczowego na terenie Unii Europejskiej. W lipcu 2017 roku na terenie UE we wnioskowanym wskazaniu zarejestrowany został również pembrolizumab, natomiast w sierpniu 2017 roku atezolizumab. Pembrolizumab jest obecnie przedmiotem oceny Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych w leczeniu raka pęcherza moczowego w stadium uogólnionym (ICD-10: C67.8), a więc bardzo zbliżonym do wnioskowanego wskazania w niniejszej AWA.

Ekspert ankietowany przez Agencję, również wskazywał paklitaksel i docetaksel jako leki stosowane w II lub dalszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, jednocześnie zaznaczając ich niedużą skuteczność kliniczną w ocenianym wskazaniu. Z tego powodu, wg eksperta, u chorych z wnioskowanym wskazaniem najczęściej stosuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC). wskazywał również winfluninę, pemetreksed oraz erebulinę, jako substancje stosowane na tym etapie leczenia. Warto zauważyć, że winflunina, obok paklitakselu oraz docetakselu, była wśród komparatorów wybranych do porównania z pembrolizumabem oraz atezolizumabem w ramach randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tych substancji. Nie jest to jednak lek obecnie refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, podobnie jak erebulina oraz pemetreksed.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem w porównaniu z paklitakselem, docetakselem i gemcytabiną w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; Pacjenci ≥ 18 lat; Pacjenci wcześniej leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym niż wymieniony w kryteriach włączenia; Pacjenci z przerzutami do mózgu; Pacjenci < 18 lat. 	Kryteria włączenia i wykluczenia są zbieżne z zapisami w proponowanym programie lekowym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> NIWO podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie do czasu progresji choroby lub do czasu przerwania leczenia z powodu przekroczenia dopuszczalnej toksyczności. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania, w których niwolumab podawano w dawce niezgodnej z ChPL 	Kryterium włączenia zgodne z ChPL Opdivo.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Paklitaksel w monoterapii podawany dożylnie w dawce 80 mg/m²: <ul style="list-style-type: none"> 1 raz na tydzień (Jones 2009), 3 razy w ciągu 2 tygodni (Joly 2009), 4 razy w ciągu 2 tygodni (Vaughn 2002); Docetaksel w monoterapii podawany dożylnie w dawce 30 mg/m², dwa razy w ciągu 3 tygodni, lub w dawce 75 mg/m² raz na 3 tygodnie. Gemcytabina przyjmowana dożylnie przez 30 min w dawce 1000 mg/m² 3 razy w ciągu 4 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; Podanie leków inną drogą niż zalecana; Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia. 	Analitycy nie wnoszą uwag do przyjętych komparatorów.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite; Przeżycie wolne od progresji choroby; Obiektywna odpowiedź na leczenie; Częściowa odpowiedź na leczenie (PR - partial response) Dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Czas trwania odpowiedzi na 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę. 	Uwzględniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	leczenie <ul style="list-style-type: none"> • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie • Stabilna choroba; • Progresja choroby' • Jakość życia. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, • Przeglądy systematyczne i metaanalizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pogładowe i przeglądowe, • Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • Publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; • Publikacje dostępne w formie doniesień konferencyjnych (prezentacje); • Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; • Publikacje typu list, komentarz, abstrakt; • Język publikacji inny niż w kryteriach włączenia. 	Brak uwag

Skróty: NIWO - niwolumab, OS - przeżycie całkowite (ang. - overall survival), PFS - przeżycie bez progresji choroby (ang. - progression-free survival), ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. - objective response), PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. - partial response), ECOG - skala oceny sprawności pacjenta wg Eastern Cooperative Oncology Group,

W kryteriach włączenia względem zapisów w programie lekowym nie uwzględniono: braku aktywnych chorób autoimmunologicznych oraz wyników badań morfologicznych i biochemicznych. Nie stanowi to jednak ograniczenia analizy. Jako komparatory w AKL wskazano terapie najczęściej wykorzystywane w analizowanym wskazaniu wg opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu). Dodatkowo przeszukano strony wybranych agencji oceny technologii medycznych (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMSG) w celu odnalezienia niezależnych raportów HTA. Pierwotnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone w 2016 roku na zlecenie wnioskodawcy przez Precision Health Economics, natomiast w 2017 roku zostało ono zaktualizowane z datą odcięcia maj 2016 roku. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 9 września 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych powyżej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26 stycznia 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań randomizowanych porównujących niwolumab ze zdefiniowanymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydował się

w związku z tym na przeprowadzenie porównania pośredniego, wykorzystując odnalezione badania z niższego poziomu wiarygodności. Porównanie przeprowadzono poprzez wykonanie modelu regresji wyników z jednoramiennych badań dla niwolumabu i wykorzystaniu tego modelu do prognozowania wyników dla komparatorów. Wyniki przedstawiano w 3-miesięcznych okresach czasowych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył: 2 jednoramienne badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego:

- Checkmate 032 (publikacja: Sharma 2016)
- Checkmate 275 (Sharma 2017).

Dodatkowo, w ramach oceny jakości życia pacjentów leczonych niwolumabem wnioskodawca przedstawił publikację Necchi 2017 w formie abstraktu, która zawiera wyniki badania Checkmate 275 dotyczące wpływu niwolumabu na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQoL).

Skuteczność oraz bezpieczeństwo komparatorów oceniono na podstawie:

- paklitaksel – 2 badania jednoramienne Joly 2009 i Vaughn 2002 oraz 1 badanie RCT Jones 2017 (paklitaksel vs pazopanib);
- docetaksel – 2 badania RCT Choueiri 2012 (docetaksel vs docetaksel+wandetanib) i Petrylak 2016 (docetaksel vs docetaksel+ramucirumab vs docetaksel+icrucumab) oraz 1 badanie jednoramienne Kim 2016;
- gemcytabina – 1 badanie jednoramienne Akaza 2007.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję oraz komparatory wnioskodawca zdecydował się wykorzystać pojedyncze ramiona spośród badań włączonych do przeglądu systematycznego i przeprowadzić porównanie pośrednie oparte na regresji. Ponieważ porównanie to wg Agencji skutkuje niską wiarygodnością, w ramach niniejszej AWA ograniczono się do przedstawienia wyników z pojedynczych ramion badań dotyczących wnioskowanej interwencji (niwolumabu) oraz komparatora głównego (paklitakselu), a w ramach charakterystyki badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opisano jedynie badania dotyczące niwolumabu. W AWA nie przedstawiono wyników dla komparatorów dodatkowych, tj. docetakselu i gemcytabiny.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 032 (Sharma 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I/II fazy, <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • NIWO: niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie;* <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • mediana: 15,2 m-ca (95% CI: 12,9-16,8) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci \geq 18 roku życia; • Odnotowany nawrót choroby w ciągu 1 roku od zakończenia terapii platyną neoadjuwantową lub adjuwantową; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; • Pacjenci, którzy odmówili przed badaniem standardowego leczenia przerzutów (stadium IV) chemioterapią lub choroba nie była miejscowo leczona; • Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny wg skali sprawności ECOG od 0 do 1; • Choroba potwierdzona rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową; • Dopuszczające wyniki podstawowych badań laboratoryjnych zrobionych min 14 dni przed podaniem niwolumabu, tj.: liczba białych krwinek, neutrofilii, płytek krwi hemoglobina, kreatynina w surowicy, aminotransferaza alaniny, asparaginian aminotransferazy, całkowita bilirubina, albumina, lipaza oraz amylaz. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg ECOG $>$2; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowita odpowiedź na leczenie (CR), ○ częściowa odpowiedź na leczenie (PR), ○ najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR). <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do mózgu; Poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne; Historia lub aktywność znanej lub podejrzanej choroby autoimmunologicznej (cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy) spowodowana przez autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. <p><u>Liczba pacjentów</u> n=78</p>	
<p>Checkmate 275 (Sharma 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy, <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIWO: niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie; <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana 7 m-cy (95% CI: 2,96 - 8,77) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci \geq 18 roku życia; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak urotelialny; Progresja lub nawrót choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; Paliatywna radioterapia zakończona na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku; Podstawowa ocena laboratoryjna w celu określenia kwalifikowalności: białe komórki krwi, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina, aminotransferaza alaninowa, bilirubina, stężenie kreatyniny) w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stan sprawności wg ECOG $>$2; Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej; Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby; Inny nowotwór, który pojawił się w ciągu ostatnich 3 lat; Poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, choroby autoimmunologiczne: bliznowica, cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, łuszczyca; Immunosupresyjne leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami w ciągu 14 dni przed badaniem; Leczenie za pomocą jakiegokolwiek chemioterapii lub radioterapii w ciągu 28 dni przed badaniem; Pacjenci z przerzutami do mózgu ze stopniem neuropatii \geq 2. <p><u>Liczba pacjentów</u> n=265</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako najlepsza odpowiedź z całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane; Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Jakość życia.

* w badaniu Checkmate 032 oceniano również grupę pacjentów przyjmujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, ale wyniki z tego ramienia przedstawione są w osobnej publikacji

Skróty: NIWO - niwolumab, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta wg Eastern Cooperative Oncology Group, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, RECIST - kryteria odpowiedzi na leczenie nowotworów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), CR - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), BOR - najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. best overall response)

Szczegółowe opisy badań włączonych do przeglądu systematycznego znajdują się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań Checkmate 032 i Checkmate 275 za pomocą skali NICE służącej do oceny jednoramiennych badań klinicznych.

W analizie wnioskodawcy zarówno badanie Checkmate 032 jak i Checkmate 275 oceniono na 6 pkt w 8-punktowej skali. W obu badaniach punktów nie przyznano za brak opisu włączania pacjentów do badania oraz nieprospektywny sposób gromadzenia danych. Ocena analityków jest zbieżna z przyjętą oceną wnioskodawcy.

Tabela 12. Ocena badań jednoramiennych Checkmate 032 i Checkmate 275 wg skali NICE

Pytanie	Checkmate 032	Checkmate 275
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	TAK
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	TAK
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	NIE	NIE
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	TAK
Podsumowanie wyników	6/8	6/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Zarówno w badaniu Checkmate 032 jak i Checkmate 275 nie została osiągnięta górna wartość 95% przedziału ufności w przypadku mediany przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1%, a w badaniu Checkmate 275 również w populacji pełnej.
- Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów zostały przedstawione jedynie dla niwolumabu w badaniu Checkmate 275 oraz dla paklitakselu w badaniach Joly 2009 i Jones 2017. W pozostałych badaniach nie przedstawiano wyników dotyczących jakości życia pacjentów.
- Porównanie pośrednie oparte na regresji wyników nie jest tak trafne, jak metaanaliza sieciowa badań RCT, ponieważ nie ma pewności, czy jakkolwiek nieznany lub niezamierzony czynnik prognostyczny nieobecny w modelu regresji wyników mógł mieć wpływ na badane wyniki.
- Nie we wszystkich badaniach raportowano początkowe wartości dla czynników w modelach predykcyjnych (np. hemoglobiny), ważnych dla porównania tych modeli.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach dotyczących komparatorów nie podano wszystkich wyników odnośnie działań niepożądanych, np. liczby zgonów czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, przez co nie było możliwe pełne porównanie terapii pod kątem bezpieczeństwa.
- W jednoramiennych badaniach Joly 2009 i Vaughn 2002 dotyczących populacji chorych leczonych paklitakselem nie przedstawiono wyników mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a w badaniu Joly 2009 dodatkowo nie przedstawiono mediany przeżycia całkowitego.
- Zgony pacjentów leczonych paklitakselem raportowano tylko w jednym badaniu Joly 2009.
- W jednoramiennym badaniu Akaza 2007 dotyczącego pacjentów leczonych gemcytabiną nie przedstawiono wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, takich jak: przeżycie wolne od progresji choroby, czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz liczby pacjentów ze stabilną chorobą.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących niwolumab w analizowanym wskazaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina).
- Niska wiarygodność i ocena przedstawionych wyników z powodu włączenia do analizy badań jednoramiennych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań randomizowanych ze wspólnym komparatorem umożliwiającymi porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólną referencję. Porównanie to jest zalecane przez wytyczne AOTMiT w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję i komparatory.
- Populacje w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy były heterogeniczne. Odsetek pacjentów z przerzutami do wątroby i kości był większy w badaniach dla paklitakselu i docetakselu. W badaniach dotyczących komparatorów większy był również odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG > 1. Duża heterogeniczność populacji wpływa na niską wiarygodność wyników porównania pośredniego.
- Brak możliwości weryfikacji niektórych wyników, np. przedziałów ufności dla wyników jakości życia pacjentów w badaniu Checkmate 275, ponieważ zostały one przedstawione jedynie w formie graficznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki pojedynczych ramion z badań dotyczących niwolumabu i paklitakselu. Wyniki porównania pośredniego opisano pokrótce w komentarzach, natomiast pominięto wyniki badań dla komparatorów dodatkowych (docetakselu i gemcytabiny).

Przeżycie całkowite

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła od 8,7 miesiąca do 9,7 miesiąca. W badaniach Jones 2017 i Vaughn 2002 dotyczących pacjentów leczonych paklitakselem mediana OS wyniosła od 7,2 do 8 miesięcy. W porównaniu pośrednim wnioskodawca wykazał, że leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym, dopiero od 9 miesiąca stosowania w porównaniu do stosowania paklitakselu. Wyniki w pierwszych trzech, 3-miesięcznych, okresach czasowych nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności– przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
OS	Niwolumab	Checkmate 032	mediana: 15,2	9,7 (7,26; 16,16)	78
		Checkmate 275	mediana: 7	8,74 (6,05; nie osiągnięto)	265
	Paklitaksel	Jones 2017	mediana: 18	8,0 (6,9; 9,7)	65
		Vaughn 2002	b.d. min.: mediana 7,2	7,2 (b.d.)	31

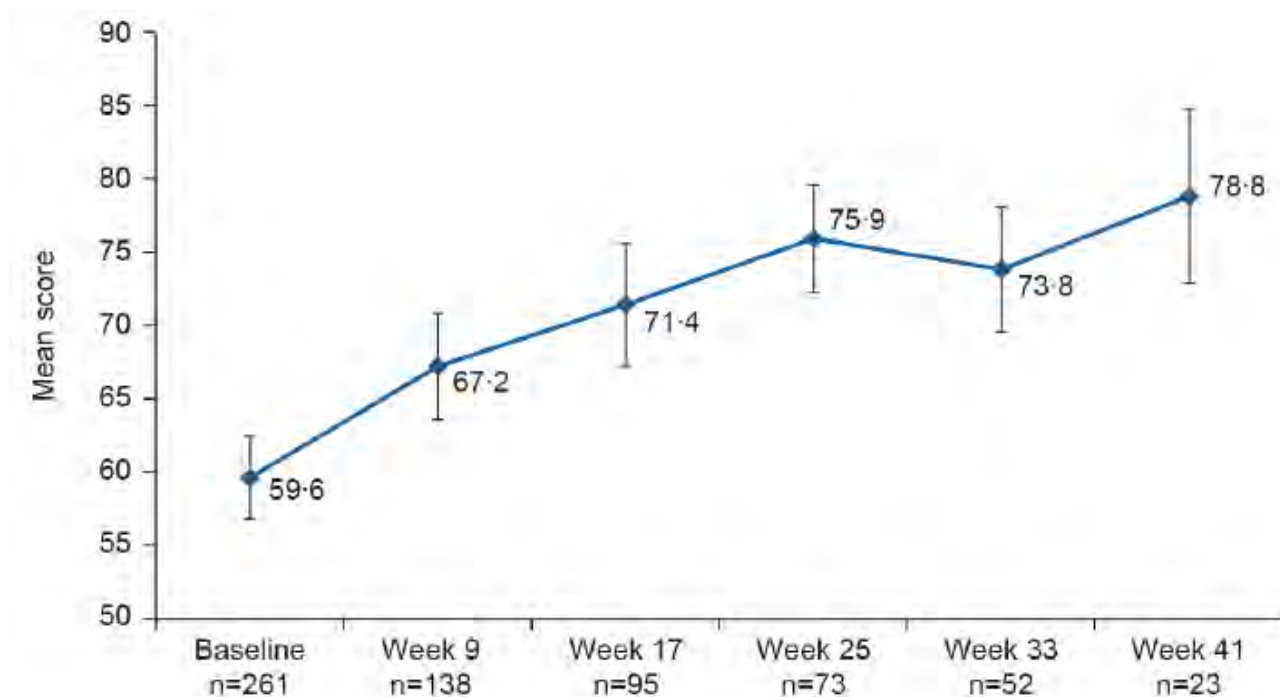
Jakość życia

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów leczonych niwolumabem badano wyłącznie w badaniu Checkmate 275. Do pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D z wizualną skalą analogową (VAS). Pierwsze badanie kwestionariuszowe przeprowadzono jeszcze przed podaniem 1 dawki leku, potem co 4. cykl do 48. tygodnia, a następnie w każdym 6. cyklu do wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia (w zależności od tego, co nastąpi później).

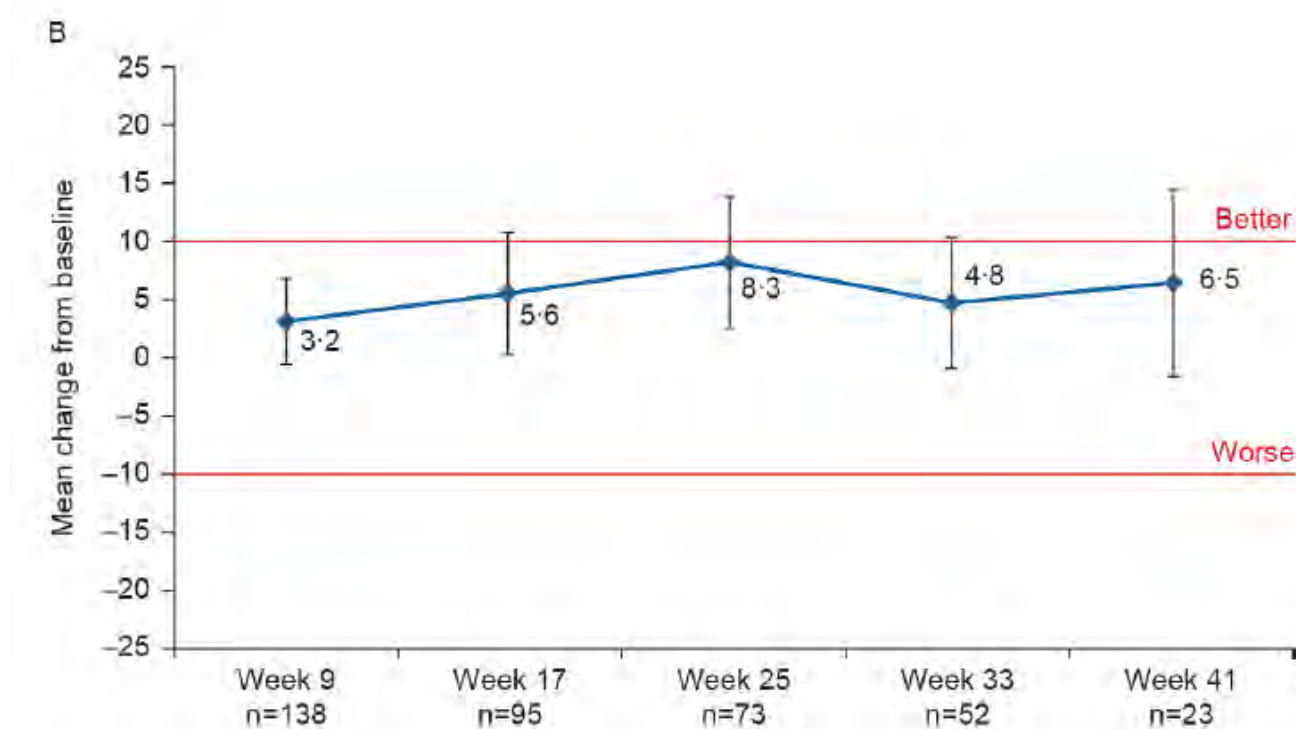
EORTC QLQ-C30 to kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Z wyjątkiem ogólnego stanu zdrowia i jakości życia, odpowiedzi na wszystkie pytania punktowane są 4-punktowymi skalami od 1 (bez objawów) do 4 (mocno nasilone). Ogólny stan zdrowia i jakość życia to skale 7-punktowe. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 były liniowo przekształcane na skalę od 0 do 100, w tak, aby wyższa wartość uzyskana na skali oznaczała większe nasilenie badanej cechy. Spośród wyników mierzonych kwestionariuszem QLQ-C30 w publikacji Sharma 2017

przedstawiono jedynie te dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia. Wyniki podano za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych uczestniczących w późniejszych wizytach. Ogólny stan zdrowia (rys. 1) ulegał stałej poprawie w miarę postępu terapii niwolumabem, natomiast jakość życia mierzona zmianą w stosunku do wartości wyjściowych (rys. 2) utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji. Zmiana o 10 punktów oznaczała w przypadku wyników tego kwestionariusza klinicznie znaczącą zmianę.

Rysunek 1. Ogólny stan zdrowia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza QLQ-C30



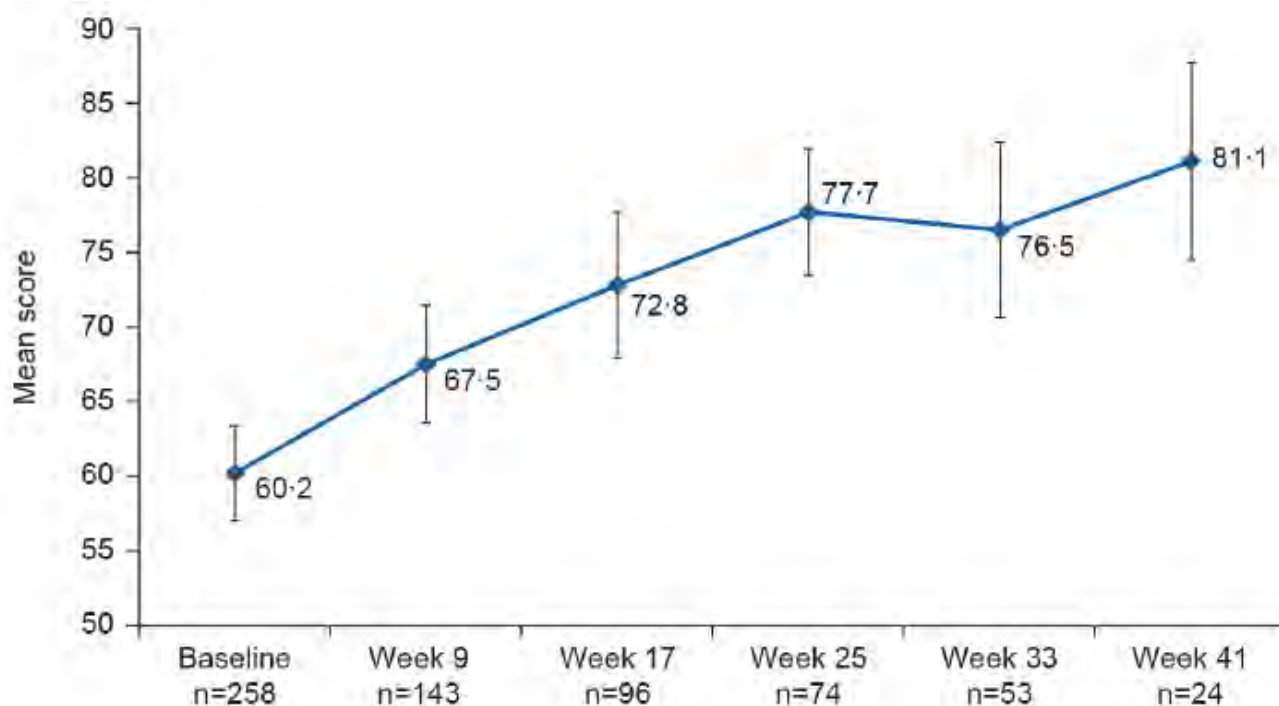
Rysunek 2. Jakość życia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza QLQ-C30



EuroQoL EQ-5D jest znormalizowanym kwestionariuszem do stosowania jako miara zgłaszanego przez pacjenta ogólnego stanu zdrowia. Zawiera 5 domen (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, lęk) oraz wizualną skalę analogową do oceny odczuwanego bólu. Skala kwestionariusza EQ-5D również mieści się w przedziale od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia, a klinicznie znacząca zmiana wynosiła co najmniej 7 punktów.

Wyniki mierzone kwestionariuszem EQ-5D (rys. 3) wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia w początkowej fazie terapii (do 9 tygodnia) i ulegały poprawie do końca okresu obserwacji.

Rysunek 3. Jakość życia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza EQ-5D VAS



Wnioskodawca dodatkowo odnalazł abstrakt Necchi 2017, w którym podano pełniejsze wyniki badania Checkmate 275 dotyczące wpływu niwolumabu na jakość życia mierzoną przy użyciu kwestionariuszy QLQ-C30 i EQ-5D-3L oraz wizualnej skali analogowej (VAS). Przedstawiono tutaj rezultaty wg skal mierzących funkcjonowanie społeczne i emocjonalne. Wynika z nich, że istotnie klinicznie gorsze wyniki odnotowano jedynie w obszarze dotyczącym funkcji poznawczych, natomiast w pozostałych obszarach różnice pozostały stabilne, bez istotnie klinicznej zmiany.

Jakość życia oceniano również wśród pacjentów leczonych paklitakselem za pomocą kwestionariusza FACT Taxane w badaniu Joly 2009 i za pomocą kwestionariusza FACT-BI AUC w badaniu Jones 2017. Wyniki badania Joly 2009 wskazują, że ok. 24% pacjentów uzyskało paliatywną korzyść kliniczną, u ok. 17% jakość życia uległa poprawie przynajmniej w jednej domenie, a ok. 14% pacjentów zmniejszyło spożycie środków przeciwbólowych. W badaniu Jones 2017 średnia łączna jakość życia w ramieniu pacjentów leczonych paklitakselem spadła na przestrzeni 46 tygodni.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniach włączonych do analizy, dotyczących populacji ogólnej pacjentów leczonych niwolumabem, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła od 2 miesiąca do 2,8 miesiąca. Natomiast w badaniu Jones 2017 przedstawiającym wyniki leczenia 65 pacjentów paklitakselem mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca. W porównaniu pośrednim wnioskodawca wykazał, że stosowanie niwolumabu wiąże się z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem wolnym od progresji dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych w porównaniu do paklitakselu, natomiast od 9 miesiąca mediana PFS jest istotnie statystycznie dłuższa na korzyść niwolumabu.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
PFS	Niwolumab	Checkmate 032	mediana 15,2	2,8 (1,5; 5,9)	78
		Checkmate 275	mediana 7	2,0 (1,87; 2,63)	265
	Paklitaksel	Jones 2017	mediana 18	4,1 (3,0; 5,6)	65

Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 19% do 24%. W przypadku badań dla paklitakselu odsetek ten wyniósł od 9% do 26%. Porównanie pośrednie wnioskodawcy wykazało, że prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.

Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie leczonych niwolumabem wyniósł od 17% do 18%. W badaniach odnoszących się do pacjentów leczonych paklitakselem odsetek ten wyniósł od 7% do 16%. Porównanie pośrednie wykazało, że prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies]	n (%)	N
ORR*	Niwolumab	Checkmate 032	mediana 15,2	19 (24,4)	78
		Checkmate 275	mediana 7	52 (19,6)	265
	Paklitaksel	Joly 2009	b.d. min.: mediana 7	4 (9)	45
		Jones 2017	mediana 18	9 (13,9)	65
		Vaughn 2002	b.d. min.: mediana 7,2	8 (26)	31
PR	Niwolumab	Checkmate 032	mediana 15,2	14 (18)	78
		Checkmate 275	mediana 7	46 (17)	265
	Paklitaksel	Joly 2009	b.d. min.: mediana 7	3 (7)	45
		Jones 2017	mediana 18	b.d.	65
		Vaughn 2002	b.d. min.: mediana 7,2	5 (16)	31

* definiowana jako najlepsza odpowiedź z całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

Skróty: ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. - overall response rate), PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. - partial response)

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawione zostały również dodatkowe punkty końcowe takie jak: czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz liczbę pacjentów ze stabilną chorobą i z progresją choroby. Dla tych punktów końcowych wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwaZgony

W badaniu Checkmate 275 wśród 270 pacjentów leczonych niwolumabem raportowano 138 zgonów (51%), z czego 121 (88%) było związane z progresją choroby. Natomiast w badaniu Checkmate 032 podano, że 60 z 78 (77%) pacjentów zmarło lub przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

W badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275 od 4% do 5% pacjentów zmarło z powodów niezwiązanych z progresją choroby, przy czym po 3 zgony w każdym badaniu były zakwalifikowane jako związane z leczeniem

niwolumabem. Wśród 45 pacjentów leczonych paklitakselem w badaniu Joly 2009 odnotowano 5 zgonów (11%), ale nie podano ile z nich było związanych z leczeniem. W dwóch pozostałych badaniach dotyczących leczenia paklitakselem nie podano liczby pacjentów, u których wystąpił zgon podczas terapii.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa - utrata pacjentów z leczenia niezwiązana z progresją choroby

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)
Zgony	Checkmate 032	7	4/78 (4)*
	Checkmate 275	15,2	14/270 (5)**

Zdarzenia niepożądane

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiły od 64% do 81% wszystkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 46% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 3-5% chorych. Wyniki badania Jones 2017 dotyczących paklitakselu wskazują, że wśród 73% pacjentów występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a 7,8% z nich przerwało leczenie z powodu toksyczności. W badaniu Joly 2009 przerwanie leczenia paklitakselem z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano wśród 13% pacjentów.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Checkmate 032	Checkmate 275
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	63/78 (81)	174/270 (64)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	36/78 (46)	b.d.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	2/78 (3)	13/270 (5)

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w badaniach Checkmate 032 oraz Checkmate 275 wśród pacjentów leczonych niwolumabem. Najczęściej były to zmęczenie, wysypka, biegunka oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych: lipazy i amylazy.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	n (%)	
	Checkmate 032	Checkmate 275
Zmęczenie	2 (3)	5 (2)
Wysypka	2 (3)	3 (1)
Podwyższony poziom lipazy	4 (5)	b.d.
Biegunka	b.d.	5 (2)
Podwyższony poziom amylazy	3 (4)	b.d.
Duszności	2 (3)	b.d.
Spadek liczby limfocytów	2 (3)	b.d.
Nudności	1 (1)	1 (<1)
Hiperglikemia	1 (1)	b.d.
Spadek liczby neutrofilii	2 (3)	b.d.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy, niedoczynność i nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból i zawroty głowy, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, gorączka, obrzęk (w tym obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia oraz zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo:

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., niedoczynności przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4.,

- innych działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3. i 2., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

Należy wstrzymać podawanie dawek leków do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 2.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, niedoczynności przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzycy stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Opdivo (niwolumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej:

Tabela 19. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5243
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3375
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2790
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2571
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2000
Badania	1666
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1623
Zaburzenia układu nerwowego	1493
Zakażenia i zarażenia	1492
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1339
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1220
Zaburzenia endokrynologiczne	1226
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	983
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	804
Zaburzenia serca	697
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	675
Zaburzenia naczyń	494
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	383
Zaburzenia psychiczne	396
Choroby oczu	365
Zaburzenia układu immunologicznego	221
Zaburzenia ucha i błędnika	80
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Kwestie związane z produktem	18
Funkcjonowanie społeczne	13

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	13
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	10

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 9.03.2018

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat niwolumabu na stronach URPL.

EMA

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

FDA

Amerykańska agencja FDA w komunikacie z 6 marca 2018 roku dopuściła możliwość zmiany dawkowania niwolumabu w ramach leczenia m.in. raka urotelialnego. Oprócz dawkowania 240 mg co 2 tygodnie umożliwiono również podawanie dawki 480 mg co 4 tygodnie. Zmieniono także czas podania leku na krótszy, 30-minutowy wlew dożylny.

4.3. Komentarz Agencji

Ze względu na nieodnalezienie randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie niwolumabu ze wskazanymi komparatorami, wnioskodawca w analizie klinicznej zdecydował się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą regresji wykorzystując badania jednoramienne. Jako główny komparator przyjęto paklitaksel, który został wskazany przez grupę ekspertów jako mający największy udział w rynku obecnie stosowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Docetaksel oraz gemcytabinę przyjęto jako komparatory dodatkowe. Pomimo włączenia do przeglądu systematycznego badań randomizowanych dla komparatorów, w porównaniu pośrednim wykorzystano jedynie ich pojedyncze ramiona, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę tych badań.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie niwolumabu z komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie odnalazł również innych badań z grupą kontrolną, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą wspólnej referencji. Przeprowadzone porównanie pośrednie badań jednoramiennych metodą regresji obarczone jest w związku z tym możliwymi błędami wynikającymi z dodatkowych czynników nieobecnych w modelu regresji czy heterogeniczności badanej populacji. Dodatkowo brak wyników w niektórych badaniach dla wszystkich analizowanych punktów końcowych skutkuje niską wiarygodnością przedstawionych wyników porównania pośredniego.

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła od 8,7 do 9,7 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) od 2 do 2,8 miesiąca. Dla komparatora głównego, paklitakselu, było to odpowiednio, od 7,2 do 8 miesięcy (OS) oraz 4,1 miesiąca (PFS).

Wyniki porównania pośredniego, mierzone w okresach 3-miesięcznych, wskazują, że wnioskowana technologia może być skuteczniejszą terapią leczenia raka urotelialnego niż paklitaksel, docetaksel czy gemcytabina, ale głównie w dłuższym okresie leczenia. Może to wynikać z mechanizmu działania immunoterapeutyków. W porównaniu z paklitaksellem niwolumab osiągnął istotnie statystycznie lepszy wynik w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, ale dopiero od 9 miesiąca jego stosowania. W przypadku przeżycia całkowitego w pierwszych trzech 3-miesięcznych okresach różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, natomiast w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby w pierwszych dwóch 3-miesięcznych okresach stosowanie niwolumabu wiązało się z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem w porównaniu do paklitakselu.

W porównaniu pośrednim z komparatorami dodatkowymi istotna statystycznie poprawa występowała w przypadku przeżycia całkowitego w okresie od 6 miesiąca w porównaniu do docetakselu i od 12 miesiąca w porównaniu do gemcytabiny. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do komparatorów dodatkowych. Warto zaznaczyć, że stosowanie niwolumabu wiązało się z istotnie statystycznie gorszym przeżyciem całkowitym w porównaniu do gemcytabiny w krótkim okresie czasu, czyli w dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałach czasowych.

Wyniki porównania pośredniego wskazują również, że prawdopodobieństwo uzyskania zarówno obiektywnej odpowiedzi na leczenie jak i częściowej odpowiedzi na leczenie jest istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu czy docetakselu, natomiast w porównaniu do gemcytabiny nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie tych punktów końcowych.

Ze względu na brak pełnych wyników odnośnie zgonów i działań niepożądanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, nie jest możliwe porównanie bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatorów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia związanymi ze stosowaniem niwolumabu, zidentyfikowanymi w ramach włączonych do analizy badań, były: zmęczenie, wysypka, biegunka oraz podwyższona lipaza i amylaza.

Warto również podkreślić, że w ubiegłym roku we wnioskowanym wskazaniu na terenie UE zostały zarejestrowane dwa inne immunoterapeutyki, pembrolizumab oraz atezolizumab. Decyzja EMA przyznająca rejestrację, zarówno pembrolizumabowi jak i atezolizumabowi, oparta została o randomizowane badania kliniczne, w którym wykazano wyższość tych leków nad klasyczną chemioterapią paliatywną. Obecnie prowadzone są badania kliniczne we wnioskowanym wskazaniu, m.in. dla niwolumabu w porównaniu z terapią skojarzoną niwolumab+urelumab czy w porównaniu do niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania niwolumabu (preparat Opdivo) w porównaniu z paklitakselem (PAK), docetakselem (DOC) i gemcytabiną (GEM) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię tj. produkt leczniczy Opdivo (NIWO) porównywano z PAK (komparator główny), oraz DOC i GEM (komparatory dodatkowe).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną. W związku z faktem, że wnioskowana technologia medyczna ma być finansowana w ramach programu lekowego (a zatem bezpłatnie dla pacjenta) w AWA przedstawiono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywotniemu.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel.

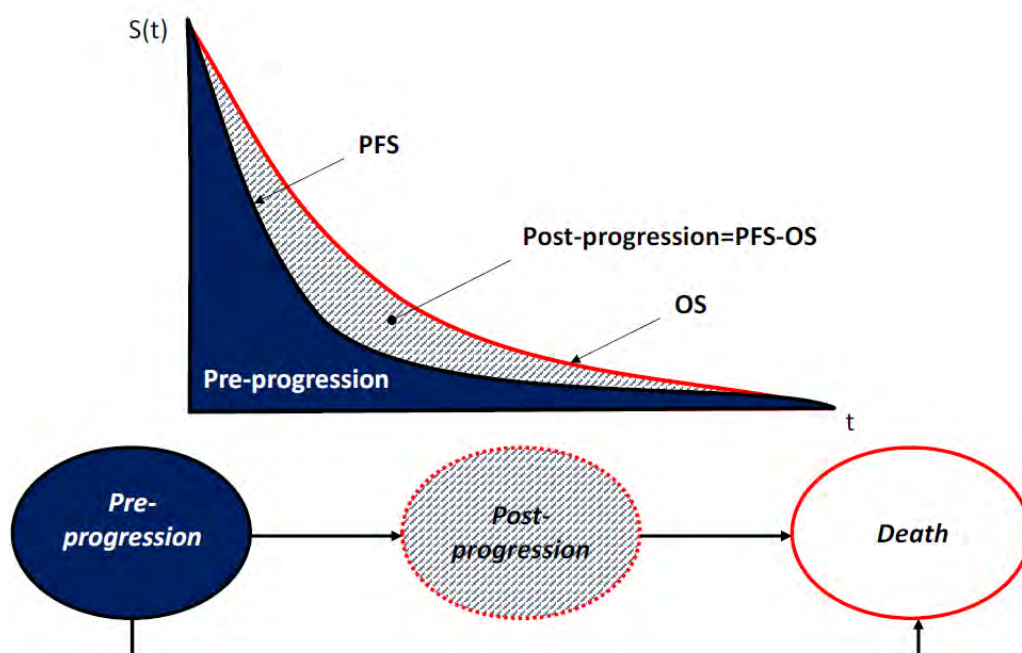
W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Przed progresją – chorzy otrzymują leczenie II linii, tj. NIWO lub komparator i występuje u nich stabilna choroba bądź odpowiedź na leczenie. Z tego stanu pacjenci mogą przechodzić do stanu po progresji choroby, w którym otrzymują kolejne leczenie lub do stanu zgonu.
- Po progresji – z tego stanu pacjenci mogą przejść jedynie do stanu zgonu. Przyjęto, że w stanie po progresji stosuje się 2 cykle chemioterapii, a przez cały czas trwania wspomnianego stanu chorzy otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).
- Zgon.

Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek. Odsetek chorych w stanie przed progresją choroby zmniejsza się w czasie zgodnie z hazardem względnym wyjścia ze stanu przed progresją. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon zwiększa się w czasie zgodnie z hazardem względnym zgonu (co odpowiada przeżyciu całkowitemu). Różnicę pomiędzy odsetkiem chorych żywych a odsetkiem chorych przed progresją choroby stanowią chorzy w stanie po progresji choroby. Zarówno dla PFS, jak i OS hazard względny jest zmienny w czasie i uzależniony od stosowanego leczenia.

Długość cyklu wynosi 1 miesiąc. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Rysunek 4. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy).



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry związane z przeżyciem całkowitym (OS) oraz przeżyciem bez progresji (PFS) określono na podstawie badań uwzględnionych w AKL. Wyniki ekstrapolowano poza horyzont czasu obserwacji w badaniach klinicznych. Krzywa PFS została dopasowana do modelu wielomianowego drugiego stopnia o parametrach $P1=0$ i $P2=-1$, a krzywa OS – do modelu wielomianowego drugiego stopnia o parametrach $P1=0$ i $P2=-0,5$. Wybór modelu uzasadniono najlepszym dopasowaniem krzywych przy jednoczesnym zachowaniu wiarygodności klinicznej wyników.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów. Uwzględniono występowanie zaparć, gorączki neutropenicznej, neutropenii, bólu brzucha, anemii, leukopenii, nudności i wymiotów, trombocytopenii, zmęczenia i biegunki. Dla NIWO źródło danych na temat zdarzeń niepożądanych stanowiły badania CheckMate 275 i CheckMate 032. Częstość zdarzeń niepożądanych dla komparatorów oszacowano zbiorczo na podstawie częstości występowania danych zdarzeń w badaniach dla poszczególnych komparatorów na podstawie badań włączonych do AKL.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Koszty podzielono na kategorie dla stanu przed progresją i po progresji. Zużycie zasobów szacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych.

Koszty przed progresją obejmowały:

- koszt leków (nabycia i podania)
 - założono, że NIWO może być podawane w ramach związanej z realizacją programu wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji, a komparatory (tj. GEM, PAK i DOC) – porady ambulatoryjnej lub hospitalizacji związanej z chemioterapią lub z wykonaniem programu, albo hospitalizacji jednego dnia. Przyjęto zerowy koszt DOC oraz jego podania ze względu na brak refundacji tego leku w ocenianym wskazaniu.
 - farmakoterapia przed progresją obejmowała również stosowanie BSC, obejmującego m. in. leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, bifosfoniany, leki przeciwwymiotne i przeciwzakrzepowe.
- koszty monitorowania leczenia

- obejmowały realizację świadczeń specjalistycznych, hospitalizacje oraz wykonanie tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i scyntygrafii.
- koszty leczenia działań niepożądanych – szacowano na podstawie opinii ekspertów.

Koszty po progresji:

- koszt leków (nabycia i podania)
 - na podstawie opinii ekspertów szacowano dawkowanie chemioterapii stosowanej po progresji, a także udział w rynku poszczególnych preparatów w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony NIWO czy komparatorem. Założono, że u pacjentów stosujących NIWO, po progresji [redacted] Z kolei osobom otrzymującym chemioterapię po progresji podawany będzie [redacted];
 - farmakoterapia stosowana w ramach BSC była analogiczna do używanej przed progresją.
- koszty monitorowania leczenia – zaliczono tu koszty związane z hospitalizacją, świadczeniami specjalistycznymi i badaniami oraz stosowaniem radioterapii paliatywnej i brachyterapii.
- koszty opieki końca życia (hospitalizacje, badania i zabiegi, a także koszty związane z korzystaniem z opieki hospicyjnej).

W wariantcie z uwzględnieniem RSS koszty NIWO przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy, a dla pozostałych preparatów refundowanych w oparciu o dane z maja 2017 na podstawie komunikatu DGL NFZ za okres styczeń-kwiecień 2017 i styczeń-maj 2017. Koszty leków nier refundowanych uwzględniono w oparciu o internetowe źródła danych (indeks leków Medycyny Praktycznej, bartoszmowi.pl oraz aptekao.pl).

W wariantcie bez RSS koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

Na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ przyjęto koszty procedur medycznych związanych z ambulatoryjną opieką specjalistyczną, chemioterapią, leczeniem szpitalnym, realizacją programów lekowych, świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie oraz opieką paliatywną i hospicyjną.

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ, jako średnią z 5 województw (mazowieckiego, pomorskiego, małopolskiego, śląskiego i wielkopolskiego) z ośrodków o najwyższych wartościach kontraktów.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji przyjęto na podstawie wyników badania CheckMate 275, uwzględniając polski zestaw użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D na podstawie publikacji Golicki 2010. Wyznaczona wartość użyteczności przed progresją wynosiła 0,87, a po progresji – 0,80.

Założono, że występowanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nie wiąże się z utratą użyteczności.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – NIVO vs PAK

Parametr	Perspektywa NFZ			
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	NIWO	PAK	NIWO	PAK
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		254 126	
Efekt [QALY]	2,17	0,79	2,17	0,79
Efekt inkrementalny [QALY]	1,38		1,38	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		184 140	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO w miejsce PAK jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W scenariuszu z RSS z perspektywy NFZ oszacowany ICUR dla porównania NIWO vs PAK wyniósł [redacted] zł/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 184 140 zł/QALY. Obie wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynosi 1 684,47 zł dla dawki 40 mg i 4 211,18 zł dla dawki 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W AKL nie przedstawiono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo NIWO z komparatorami, w związku z powyższym w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z ustawą o refundacji, w przypadku zajścia okoliczności art. 13, 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. Spośród technologii refundowanych obecnie w ocenianym wskazaniu najkorzystniejszy współczynnik CUR ma PAK [redacted].

Wnioskodawca odmówił przeprowadzenia obliczeń ceny progowej zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji powołując się na wyniki porównania pośredniego, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę NIWO nad PAK, GEM i DOC w zakresie OS oraz nad PAK w zakresie PFS. W związku z powyższym analitycy dokonali obliczeń w zakresie ceny NIWO, przy której jego koszt nie będzie wyższy niż koszt PAK, co opisano w rozdziale 5.3.4. Obliczenia własne wskazują, że urzędowa cena zbytu NIWO w scenariuszu z RSS, przy której koszt stosowania będzie mniejszy niż koszt PAK, powinien być nie większy niż [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

Największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Uwzględnienie DOC jako komparatora (w miejsce PAK) – zwiększenie ICUR o ok. 60%
- Przyjęcie GEM jako komparatora – zwiększenie ICUR o ok. 15%

Największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Dopasowanie krzywych OS do modelu o parametrach $P1=0$ i $P2=0$ (tj. najlepiej dopasowanego do krzywej OS, jednak generującego mało wiarygodne klinicznie wyniki) – zmniejszenie ICUR o ok. 37%
- Uwzględnienie 0% stóp dyskontowych dla kosztów i efektów – zmniejszenie ICUR o ok. 15%

Mniejszy wpływ (<10%) na wartość współczynnika ICUR ma m.in. uwzględnienie $\pm 10\%$ odchylenia w średniej masie ciała, uwzględnienie 10-letniego horyzontu czasowego (zamiast 30-letniego) dopasowanie rozkładu PFS do modelu Weibulla, $\pm 20\%$ odchylenie w kosztach oszacowanych na podstawie opinii ekspertów o zużyciu zasobów.

W analizie wrażliwości wnioskodawca przetestował także wariant zakładający perspektywę wspólną, ponieważ pacjent pokrywa część kosztów związanych z monitorowaniem choroby oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Uwzględnienie perspektywy wspólnej w scenariuszu z RSS skutkuje wzrostem ICUR jedynie o ok. 2% (do [redacted]).

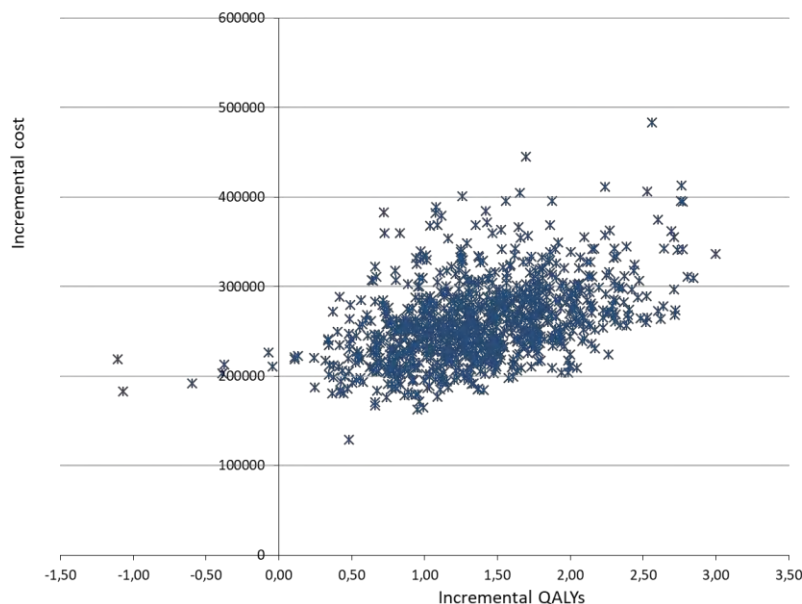
¹ 134 514 zł

Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niewielkim (<1%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

Rysunek 5. Wykres scatter plot. Analiza bez RSS. NIWO vs PAK.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywoćni (30 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie uwzględniono dekrementów użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych, jednak przetestowanie przez analityków wartości dekrementów zastosowanych w analizie ocenianej przez NICE w 2018 r. wykazały niewielki wpływ na zmianę ICUR.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza została wykonana techniką użyteczności kosztów, ponieważ w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w AKL wykazano istotną statystycznie przewagę NIWO nad PAK (od 9 miesiąca leczenia), GEM (od 12 miesiąca) i DOC (od 6 miesiąca) w zakresie OS oraz od 9 miesiąca nad PAK w zakresie PFS. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętej techniki analitycznej, aczkolwiek należy mieć na uwadze, że przeprowadzone w ramach AKL porównanie cechuje się niską wiarygodnością, co stanowi istotne ograniczenie przyjętych w modelu założeń.

Wnioskodawca jako komparator główny uwzględnił PAK, który na podstawie szacunków ekspertów wnioskodawcy ma ok. [redacted] udziału w rynku w analizowanym wskazaniu. Jako komparatory dodatkowe przyjęto DOC i GEM, które wg ekspertów wnioskodawcy mają odpowiednio ok. [redacted] udziału w rynku. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wybranych przez wnioskodawcę komparatorów oraz uznają za zasadny wybór PAK jako komparatora głównego, a DOC i GEM jako komparatorów dodatkowych. Jest to uzasadnione faktem, że DOC nie jest technologią refundowaną w ocenianym wskazaniu, a GEM [redacted].

[redacted], zwrócił uwagę, że rejestrację EMA w leczeniu chorych za zaawansowanego i nawrotowego raka urotelialnego opornego na chemioterapię z udziałem platyny uzyskał pembrolizumab (preparat Keytruda) oraz atezolizumab (lek Tecentriq), w związku z czym potencjalnie mogłyby one stanowić komparator dla NIWO w ocenianym wskazaniu, jednak preparaty te nie są obecnie w Polsce objęte refundacją.

W analizie dla NIWO w ocenianym wskazaniu NICE w 2018 r. jako komparatory również uwzględniono DOC i PAK. Nie uwzględniono GEM, ale wykonano porównanie z BSC. NICE uznał BSC za zasadny komparator, ze względu na fakt, że u części pacjentów, u których ze względów bezpieczeństwa nie można zastosować chemioterapii stosuje się BSC, jednak w rekomendacji nie przedstawiono wyników dla wspomnianego porównania. W opinii analityków porównanie z BSC jest zasadne biorąc pod uwagę opinię [redacted], że u 95% pacjentów z analizowanym wskazaniem stosuje się BSC ze względu na nieskuteczność chemioterapii. W obecnie analizowanym wniosku nie przedstawiono porównania z BSC. Koszty leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego zostały natomiast ujęte zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.

Wybór modeli, do których dopasowano krzywe OS i PFS uzasadniono najlepszym dopasowaniem krzywych przy jednoczesnym zachowaniu wiarygodności klinicznej wyników. W analizie przedstawiono informacje na temat zgodności dopasowania krzywych do modeli oraz danych rzeczywistych oraz klinicznej wiarygodności wykonanej ekstrapolacji. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NIWO i komparatorów na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej. Szczególnie istotnym ograniczeniem AKL, wpływającym także na AE, jest brak badań bezpośrednio porównujących NIWO z komparatorami. Niepewność związaną z koniecznością wnioskowania na temat skuteczności NIWO w porównaniu z komparatorami na podstawie porównania pośredniego oraz brak badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa NIWO i komparatorów zostały silnie podkreślone także w rekomendacji NICE z 2018 r. Ograniczenie stanowi także konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badań.

W obecnie analizowanym modelu założono, że występowanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nie wiąże się z utratą użyteczności, jednocześnie niewystarczająco uzasadniając wspomniane założenie. Z kolei w rekomendacji NICE z 2018 r. wspomniano, że wartości dekrementów użyteczności zostały przyjęte na podstawie literatury. Analitycy przetestowali wpływ zastosowania wspomnianych dekrementów na ICUR wykorzystując wartości podane w prezentacji dotyczącej analizy ekonomicznej (Bradley 2017) zamieszczonej na stronie NICE. Uwzględnienie dekrementów użyteczności miało niewielki wpływ na uzyskany wynik (zmniejszenie ICUR o ok. 0,2%).

W opinii analityków nie uzasadniono założenia, że działania niepożądane będą generować jedynie jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. w 1 miesiącu). Wspomniane założenie zostało przedstawione jedynie w podsumowaniu założeń modelu, a brak wyjaśnienia jest szczególnie istotny w kontekście braku badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo stosowania NIWO i komparatorów. Ograniczenie analizy stanowi zatem brak przetestowania w analizie wrażliwości wpływu uwzględnienia częstszego występowania działań niepożądanych na ICUR.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz walidację konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez weryfikację poprawności wprowadzonych formuł, obliczeń i składni VBA, testowanie wpływu na wynik skrajnych wartości oraz wykonanie analizy wrażliwości.

Analiza konwergencji nie została przeprowadzona ze względu na brak długoterminowych badań obserwacyjnych, które mogłyby stanowić porównanie dla wyników opracowanego modelu.

Walidacja zewnętrzna obejmująca porównanie wyników opracowanego modelu z wynikami innych modeli również nie została przeprowadzona. W opinii analityków wnioskodawca mógł przedstawić porównanie wyników modelu z wynikami przedstawionymi w analizie NICE z 2018 r. Ekstrapolowane OS porównano z tablicami trwania życia i zewnętrznymi chorobowo-specyficznymi szacunkami długości trwania życia, aby upewnić się, że opracowany model generuje spójne wyniki.

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Koszt terapii NIWO vs PAK

W związku z faktem, iż w opinii Agencji wnioskodawca wykonał obliczenia w zakresie analizy progowej niezgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, analitycy dokonali obliczeń w zakresie ceny NIWO, przy której jego koszt nie będzie wyższy niż koszt PAK. Poniższe obliczenia przedstawiają także zestawienie kosztów terapii NIWO oraz PAK, należy jednak zaznaczyć, że nie stanowią one analizy minimalizacji kosztów. W obliczeniach nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy preparatami, a jedynie różnicę w kosztach stosowania poszczególnych terapii.

Koszt 1 mg NIWO oraz PAK przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy.

Obliczenia wykonano w dwumiesięcznym horyzoncie czasowym, odpowiadającym czasowi do progresji u pacjentów leczonych NIWO w badaniu CheckMate 275.

Dane wejściowe przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy. Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL poszczególnych substancji. W obliczeniach uwzględniono koszty podania NIWO i PAK, które wynosiły odpowiednio [redacted]. W obliczeniach uwzględniono także koszty monitorowania leczenia przed progresją.

W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte dane wejściowe i wyniki porównania kosztów dwumiesięcznej terapii.

Tabela 22. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji.

Substancja czynna	Dawka [mg]	Średnia masa [kg]	Średnia powierzchnia ciała [m ²]	Koszt 1 mg z RSS [zł]	Długość cyklu [dni]	Liczba dawek/podań w czasie terapii	Koszt podania [zł]	Koszt monitorowania/mies. [zł]
NIWO	3*	72,49	nd		14	4,29		
PAK	175**	nd	1,81	0,366	21	2,86		

* na 1 kg m.c.

**na 1 m²p.c.

Skróty: nd – nie dotyczy

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że koszt dwumiesięcznej terapii pacjenta NIWO wynosi ok [redacted] podczas gdy terapia PAK [redacted]

Tabela 23. Koszty terapii NIWO oraz PAK z perspektywy NFZ.

Substancja czynna	Koszt leku w czasie terapii [zł]	Koszt podań w czasie terapii [zł]	Koszt monitorowania w czasie terapii [zł]	Koszt dwumiesięcznej terapii [zł]
NIWO	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PAK	330,32	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obliczenia własne wskazują, że urzędowa cena zbytu NIWO w scenariuszu z RSS, przy której koszt jego stosowania będzie mniejszy niż koszt PAK, powinna być nie większa niż [redacted] dla dawki 40 mg i [redacted] dla 100 mg.

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji NIWO z preparatami stosowanymi w ramach chemioterapii - PAK, DOC i GEM. Głównym komparatorem był paklitaksel, a wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w stosunku do wspomnianego komparatora. NIWO nie wykazał także efektywności kosztowej w porównaniu z pozostałymi komparatorami – w scenariuszu z RSS z perspektywy NFZ ICUR dla porównania NIWO vs DOC wyniósł [redacted] a dla porównania NIWO vs GEM – [redacted]

Szczególnie istotnym ograniczeniem AE jest oparcie wyników skuteczności NIWO i komparatorów na wynikach AKL wykonanej metodą porównania pośredniego przy użyciu wyników głównie z badań jednoramiennych. Brak porównania bezpośredniego zwiększa niepewność oszacowanych wyników skuteczności, co przekłada się na niepewność oszacowań w zakresie efektywności kosztowej. Na niepewność związaną z szacowaną w analizie skutecznością kliniczną i efektywnością kosztową zwrócił uwagę również NICE, który w 2018 r. wydał negatywną rekomendację dla refundacji NIWO w ocenianym wskazaniu. Zwrócono uwagę, że NIWO nie ma potencjału do wykazania efektywności kosztowej (ICUR 58,791 £/QALY w porównaniu z PAKLI i 78 869 £/QALY vs DOC). Zwrócono uwagę, że oszacowane w analizie współczynniki ICUR są większe niż zwykle uznawane przez NICE za efektywne kosztowo w terapiach stosowanych u schyłku życia (do których należy zaliczyć NIWO w ocenianym wskazaniu). Wspomniano również, że nie są obecnie prowadzone badania w analizowanej populacji, w których bezpośrednio porównywano by NIWO z komparatorami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

6.1.2. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją niwolumabu (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy (obejmujący lata 2019 – 2020).

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący – w którym pacjenci z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny leczeni są paklitakselem, docetakselem lub gemcytabiną.
- nowy – który zakłada, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego, a przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia (tj. paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny).

Żałożono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym będą oni włączani do leczenia stopniowo (liniowo) w kolejnych miesięcznych cyklach. Zgodnie z oszacowaniem ekspertów wnioskodawcy niwolumab przejmie rynek w pierwszym roku i w drugim roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalny i maksymalny scenariusz analizy w zależności od stopnia przejęcia rynku przez niwolumab ($\pm 20\%$ stopnia przejęcia uwzględnionego w analizie podstawowej, a więc odpowiednio w scenariuszu minimalnym, natomiast w scenariuszu maksymalnym –).

6.1.3. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W związku ze złym rokowaniem pacjentów z ocenianym wskazaniem, za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej wzięto liczbę zgonów z powodu pęcherza moczowego zgodnie z danymi KRN za lata 1999-2014. Dane te ekstrapolowano na kolejne lata analizy i skorygowano o odsetek pacjentów z rakiem zlokalizowanym w pozostałych ocenianych lokalizacjach tj. w miedniczce nerkowej, moczowodzie lub w cewce moczowej.

Zgodnie z opinią ekspertów wnioskodawcy, spośród wszystkich pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego ([redacted] wszystkich przypadków raka pęcherza) u [redacted] stosuje się chemioterapię. U około [redacted] pacjentów poddanych chemioterapii w pierwszej linii leczenia stosuje się schemat na bazie platyny. W przypadku konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia ([redacted] przypadków), zgodnie z opinią ekspertów wnioskodawcy niwolumab zostanie zastosowany u około [redacted] pacjentów.

Ostatecznie oszacowano populację docelową na [redacted] pacjentów w pierwszym roku analizy i [redacted] pacjentów w drugim roku analizy. Biorąc pod uwagę oszacowane przez wnioskodawcę rozpowszechnienie wnioskowanej technologii niwolumab stosuje [redacted] pacjentów w pierwszym i [redacted] pacjentów w drugim roku analizy.

Koszty

W modelu uwzględniono wyłącznie medyczne koszty bezpośrednie. W stanie przed progresją uwzględniono koszty nabycia i podania niwolumabu lub chemioterapii (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina), koszty monitorowania leczenia i leków stosowanych jednocześnie z aktywnym leczeniem a także koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. W stanie po progresji uwzględniono koszty leków w zależności od leczenia zastosowanego w II linii (tj. [redacted] po niwolumabie oraz [redacted] po zastosowaniu komparatora), koszty hospitalizacji, zabiegów i leków innych niż chemioterapia stosowanych po progresji). Uwzględniono również koszty opieki końca życia.

Wszystkie koszty uwzględniono na podstawie analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	260*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*Dotyczy pacjentów leczonych w ramach obecnie refundowanego programu lekowego B.59: „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Zgodnie z danymi wnioskodawcy [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu (Opdivo) wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wyniosą ok. [redacted] zł w pierwszym roku i ok. [redacted] w 2 roku. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 13,5 mln zł w pierwszym roku i o ok. 32,6 mln zł w drugim roku.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]			
	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty NIWO	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty NIWO	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]			
	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty NIWO				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne	13 532 790	32 581 447		

*koszty pozostałe obejmują: paklitaksel, docetaksel i gemcytabinę, a także pozostałe koszty terapii NIWO, tj. koszty podania, monitorowania oraz koszty działań niepożądanych.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował przejęcie rynku przez terapię niwolumabem na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane uzyskane od NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3 AWA. Z danych tych wynika, że rak pęcherza stanowi około 90% wszystkich ocenianych rozpoznań, natomiast wnioskodawca zastosował korektę jedynie na inne niż rak pęcherza lokalizacje. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem, a więc niezależnie od linii leczenia i typu raka.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku jest zbyt mała na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z AWB wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla 10 różnych scenariuszy, w których testowano wpływ kluczowych parametrów na wyniki analizy. Dodatkowo wykonano obliczenia dla scenariusza minimalnego i maksymalnego w zależności od wielkości populacji.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AWB oszacowano populację docelową na podstawie opinii ekspertów przy wykorzystaniu danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Jako punkt wyjściowy do oszacowania przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza. W związku z faktem, że niwolumab stanowić ma kolejną linię leczenia po niepowodzeniu chemioterapii na bazie platyny oraz w związku ze złymi rokowaniami pacjentów założenie takie wydaje się zasadne.

Również z otrzymanych od NFZ danych dotyczących pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem można wnioskować, że bardziej zasadne wydaje się przyjęcie za punkt wyjścia liczby zgonów niż liczby pacjentów z rozpoznaniem. Dane NFZ wskazują, że łącznie w ciągu roku leczonych jest około 60 tys. pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: C65-C68. Dane te obejmują jednak wszystkich pacjentów, niezależnie od linii leczenia, a także niezależnie od typu raka. Wynika z nich jednak, że rak pęcherza moczowego stanowi około 90% wszystkich ocenianych nowotworów, co może wskazywać, że bardziej zasadne byłoby zastosowanie korekty +10% na inne lokalizacje zamiast wartości [] przyjętej przez wnioskodawcę.

Ekspert, od którego Agencja otrzymała opinię w toku analizy oszacował populację pacjentów, u których będzie możliwe zastosowanie NIWO w przypadku objęcia go refundacją na 250 pacjentów rocznie. Oszacowanie to jest zbliżone do wartości uwzględnionej przez wnioskodawcę w drugim roku analizy podstawowej.

W modelu założono, że wystąpienie działań niepożądanych 3.-4. stopnia będzie powodować jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. 1 miesiąc), co w opinii Agencji nie jest uzasadnionym podejściem. Uwzględnione w modelu działania niepożądane występują z podobnym prawdopodobieństwem zarówno w przypadku niwolumabu jak i komparatora, zatem założenie to nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W scenariuszach skrajnych uwzględniono minimalną (odpowiednio [] i [] pacjentów w pierwszym i drugim roku analizy) i maksymalną liczebność populacji (odpowiednio [] i [] pacjentów w kolejnych latach).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w scenariuszu minimalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną o 10,83 mln zł w pierwszym roku analizy i o 26,07 mln zł w drugim roku analizy w wariancie bez RSS oraz o [] mln zł w pierwszym roku analizy i o [] mln zł w drugim roku analizy w wariancie z RSS.

W scenariuszu maksymalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną o 16,24 mln zł w pierwszym roku analizy i o 39,10 mln zł w drugim roku analizy w wariancie bez RSS oraz o [] mln zł w pierwszym roku analizy i o [] mln zł w drugim roku analizy w wariancie z RSS.

Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych z perspektywy NFZ

Wariant	Z RSS [mln zł]		Bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy	[]	[]	13,53	32,58
Scenariusz minimalny	[]	[]	10,83	26,07
Scenariusz maksymalny	[]	[]	16,24	39,10

W ramach analizy wrażliwości wykonano dodatkowo obliczenia w perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta, testowano wpływ masy i powierzchni ciała pacjentów ($\pm 10\%$ w stosunku do wartości podstawowej przyjętej na podstawie badania Checkmate 275), alternatywnych wartości kosztowych, mniejszą częstotliwość wykonywania badań obrazowych w ramach wnioskowanego PL, a także alternatywne rozkłady krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji. Spośród ww. parametrów największy (za wyjątkiem wielkości populacji) wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miały alternatywne parametry masy ciała pacjentów, które powodują zmniejszenie i zwiększenie wydatków inkrementalnych o około 10% w stosunku do wariantu podstawowego analizy. Stosunkowo duży (+10% w pierwszym roku analizy i +6% w drugim roku analizy) wpływ na wynik AWB miało również przyjęcie alternatywnego rozkładu PFS.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Opdivo (niwolumab) w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. ██████████ zł w pierwszym roku i o ok. ██████████ zł w drugim roku w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 14 mln zł w pierwszym roku i o ok. 33 mln zł w drugim roku.

Zmniejszenie lub zwiększenie stopnia przejścia rynku przez niwolumab, a więc również zmianę rozmiaru populacji docelowej o $\pm 20\%$ powoduje zmianę wyników analizy o $\pm 20\%$. Jest to parametr, który w największym stopniu wpływa na wyniki AWB. Skrajne scenariusze analizy przy uwzględnieniu RSS wskazują, że wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wzrosną o minimum ██████████ zł w pierwszym roku i ██████████ zł w drugim roku. Maksymalny wzrost wydatków w wariantcie z RSS wyniesie ██████████ zł w pierwszym roku i ██████████ zł w drugim roku analizy.

Zgodnie z opinią otrzymaną od ██████████ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją niwolumabu w leczeniu raka urotelialnego może w praktyce klinicznej występować tendencja do rozszerzania populacji pacjentów o osoby z gorszym stanem sprawności wg. ECOG niż to wynika z zapisów wnioskowanego PL. Miałyby to być spowodowane brakiem skutecznych terapii alternatywnych dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu. W związku z faktem, że przy obliczaniu populacji docelowej nie ograniczono jej do pacjentów ze stopniem sprawności ██████████ nie powinno to stanowić ograniczenia analizy. Szacunkowa liczebność populacji docelowej dla NIVO określona przez eksperta Agencji jest bliska liczebności uwzględnionej przez wnioskodawcę w drugim roku analizy podstawowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowane przez wnioskodawcę źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia limitu finansowania dla rytuksymabu. Obniżenie limitu finansowania spowodowane ma być wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników dla leku MabThera, w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej dla tej substancji.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wskazują, że zaproponowane rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

Tabela 28. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln zł]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny bez RSS	55,34
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-113,24
Różnica	-57,90

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.

Dawkowanie terapii niwolumabem zostało opisane poprzez odesłanie do Charakterystyki Produktu Leczniczego. Gwarantuje to, że dawkowanie będzie zgodne z aktualną wersją ChPL, ale jednocześnie nakłada na NFZ obowiązek monitorowania zmian w ChPL.

Wg eksperta ankietowanego przez Agencję, [REDAKTOWANE], wnioskowany program lekowy jest prawidłowo skonstruowany we wszystkich częściach. Może jedynie istnieć tendencja do nadinterpretowania zapisów programu lekowego w zakresie oceny stopnia sprawności ECOG, w celu kwalifikacji do leczenia niwolumabem, który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie jedyną metodą leczenia skutecznie przedłużającą czas do progresji choroby.

Brak kryterium stopnia ekspresji receptora programowanej śmierci (PD-L1) jest zbieżny z opinią [REDAKTOWANE], ankietowanego przez Agencję oraz rekomendacją NICE 2018, którzy zauważają, że nie ma wystarczających danych by wnioskować o wyższej skuteczności niwolumabu w subpopulacjach różniących się stopniem ekspresji PD-L1.

Analitycy nie zwracają innych niż ww. uwag do treści wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (Opdivo) w leczeniu raka urotelialnego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.03.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Opdivo*, *nivolumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: brytyjską NICE 2018, szkocką SMC 2017 oraz niemiecką IQWiG 2017. Wszystkie odnalezione rekomendacje są negatywne, a w uzasadnieniach zwraca się uwagę przede wszystkim na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, którymi są paklitaksel, docetaksel, winflunina lub BSC. W rekomendacjach podkreślano także brak efektywności kosztowej niwolumabu w porównaniu do komparatorów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla terapii niwolumabem (Opdivo)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wlk. Brytania)	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest randomizowanych badań klinicznych porównujących niwolumab z komparatorami (paklitakselem, docetakselem i BSC), a w związku z tym nie jest jasne jak skuteczny jest niwolumab w porównaniu z obecną praktyką kliniczną. Niwolumab nie jest obecnie i nie ma potencjału na bycie kosztowo-efektywnym w przyszłości.
SMC 2017 (Szkocja)	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił przekonujących dowodów na większą efektywność kliniczną niwolumabu wobec komparatorów (paklitakselu i BSC)
IQWiG 2017 (Niemcy)	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych porównaniu z winfluniną.

Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	tak
Bulgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	100%	brak ograniczeń	nie
Czechy	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2016 rok (http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en_dostęp: 19.03.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Opdivo (niwolumab) finansowana jest w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 kraju (Grecji) o PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100%. Tylko w dwóch krajach (Belgii i Holandii)

stosowane są instrumenty podziału ryzyka dla niwolumabu. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.01.2018, PLR.4600.1457.2017.9.MB, PLR.4600.1458.2017.9.MB (data wpływu do AOTMiT 15.01.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowany produkt leczniczy był już oceniany w Agencji, ale w innych niż ww. wskazaniach. Opdivo jest obecnie refundowane w Polsce w monoterapii zaawansowanego czerniaka.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w pęcherzu moczowym (ICD-10: C67). Rak pęcherza moczowego (RPM) stanowi ok. 95% przypadków. Pozostałe 5% to rak cewki moczowej (ICD-10 C68), miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) lub moczowodu (ICD-10 C66).

Wśród najczęściej wymienianych czynników mających związek z rozwojem RPM są: palenie tytoniu, ekspozycja na karcynogeny przemysłowe, nadmierne spożycie kawy, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 tys. osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%.

Aktualne postępowanie medyczne opiera się na leczeniu chirurgicznym (przeciewkowa resekcja guza - TURBT), chemioterapii, terapii dopęcherzowej oraz radioterapii. W większości przypadków nowotwory te mają tendencję do nawracania. U chorych z rozsiałym rakiem urotelialnym wydłużenie przeżycia uzyskuje się stosując radioterapię lub chemioterapię (schematy MVAC lub GC). Najnowsze odnalezione wytyczne w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego rekomendują również stosowanie immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla terapii NIWO we wnioskowanym wskazaniu wskazał paklitaksel. Jako dodatkowe komparatory wybrano docetaksel (nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, jedynie w ramach JGP) oraz gemcytabinę. Komparatory wybrano na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę, którzy określili aktualnie najczęściej stosowane terapie w analizowanym wskazaniu.

Ekspert ankietowany przez Agencję, [REDAKTOWANE], również wskazywał paklitaksel i docetaksel jako leki stosowane w II lub dalszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, jednocześnie zaznaczając ich niedużą skuteczność kliniczną w ocenianym wskazaniu. Z tego powodu, wg eksperta, u chorych z wnioskowanym wskazaniem najczęściej stosuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Odnalezione wytyczne kliniczne, a także opinie ekspertów, wskazują, iż bazując na najnowszych badaniach klinicznych alternatywą dla terapii niwolumabem w leczeniu zaawansowanego RPM może być immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD-1 (pembrolizumab) lub anti-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab). Żaden z tych leków nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu. Niwolumab został zarejestrowany jako pierwszy immunoterapeutyk w leczeniu zaawansowanego, urotelialnego raka pęcherza moczowego na terenie Unii Europejskiej. W lipcu 2017 roku na terenie UE we wnioskowanym wskazaniu zarejestrowany został również pembrolizumab, natomiast w sierpniu 2017 roku atezolizumab. Wytyczne NCCN 2017 przyznają pembrolizumabowi silniejszą rekomendację niż atezolizumabowi i niwolumabowi w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 2 badania jednoramienne dla niwolumabu (Checkmate 275 i Checkmate 032), badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona z badań randomizowanych dla komparatora głównego (paklitakselu) oraz komparatorów dodatkowych (gemcytabiny i docetakselu). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w 3-miesięcznych okresach czasowych. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących niwolumab z wybranymi komparatorami, wnioskodawca zdecydował się na porównanie pośrednie metodą regresji, wykorzystując dane z pojedynczych ramion w odnalezionych badaniach. Przeprowadzone porównanie obarczone jest dużą niepewnością, co stanowi główne ograniczenie analizy.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła od 8,7 do 9,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) od 2 do 2,8 miesiąca. Dla paklitakselu było to odpowiednio od 7,2 do 8 miesięcy dla OS i 4,1 dla PFS.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że niwolumab może być skuteczniejszą terapią leczenia raka urotelialnego niż paklitaksel, docetaksel czy gemcytabina, ale głównie w dłuższym okresie leczenia, co może wynikać z samego mechanizmu działania immunoterapeutyków. W przypadku przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji niwolumab osiągnął istotnie statystycznie lepszy wynik, ale dopiero od 9 miesiąca jego stosowania. W przypadku przeżycia wolnego od progresji w krótkim okresie (pierwszych dwóch 3-miesięcznych przedziałach czasowych) wynik niwolumabu w porównaniu do paklitakselu był istotnie statystycznie gorszy. Prawdopodobieństwo uzyskania zarówno obiektywnej jak i częściowej odpowiedzi na leczenie jest istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu czy docetakselu, natomiast w porównaniu do gemcytabiny nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie tych punktów końcowych.

W ubiegłym roku we wnioskowanym wskazaniu na terenie UE, na podstawie randomizowanych badań klinicznych, zarejestrowano dwa inne immunoterapeutyki: pembrolizumab oraz atezolizumab.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania niwolumabu wobec wybranych komparatorów nie było możliwe ze względu na brak pełnych wyników odnośnie zgonów i działań niepożądanych w badaniach włączonych do analizy. W badaniach dotyczących niwolumabu zgony wystąpiły u 4 (4%) i 14 (5%) pacjentów, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 36 (46%) pacjentów. W badaniu dotyczącym paklitakselu odnotowano 5 (11%) zgonów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u 73% pacjentów, a leczenie przerwało od 7,8% do 13% z nich. W badaniach dotyczących niwolumabu najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia związanymi były: zmęczenie, wysypka, biegunka oraz podwyższona lipaza i amylaza.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji NIWO z preparatami stosowanymi w ramach chemioterapii - PAK, DOC i GEM. Głównym komparatorem był paklitaksel, a wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na brak efektywności kosztowej (██████████ zł/QALY) wnioskowanej technologii w stosunku do wspomnianego komparatora w wariancie z RSS. NIWO nie wykazał także efektywności kosztowej w porównaniu z pozostałymi komparatorami – w scenariuszu z RSS z perspektywy NFZ ICUR dla porównania NIWO vs DOC wyniósł ██████████, a dla porównania NIWO vs GEM – ██████████

W związku z faktem, iż w opinii Agencji wnioskodawca wykonał obliczenia w zakresie analizy progowej niezgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, analitycy dokonali obliczeń w zakresie ceny NIWO, przy której jego koszt nie będzie wyższy niż koszt PAK. Obliczenia własne wskazują, że urzędowa cena zbytu NIWO w scenariuszu z RSS, przy której koszt jego stosowania będzie mniejszy niż koszt PAK, powinna być nie większa niż ██████████ dla dawki 40 mg i ██████████ dla 100 mg.

Najważniejszym ograniczeniem AE jest oparcie wyników skuteczności NIWO i komparatorów na wynikach AKL wykonanej metodą porównania pośredniego przy użyciu wyników głównie z badań jednoramiennych. Brak porównania bezpośredniego zwiększa niepewność oszacowanych wyników skuteczności, co przekłada się na niepewność oszacowań w zakresie efektywności kosztowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Opdivo (niwolumab) w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. ██████████ zł w pierwszym roku i o ok. ██████████ zł w drugim roku w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 14 mln zł w pierwszym roku i o ok. 33 mln zł w drugim roku.

Zmniejszenie lub zwiększenie stopnia przejścia rynku przez niwolumab, a więc również zmianę rozmiaru populacji docelowej o $\pm 20\%$ powoduje zmianę wyników analizy o $\pm 20\%$. Jest to parametr, który w największym stopniu wpływa na wyniki AWB. Skrajne scenariusze analizy przy uwzględnieniu RSS wskazują, że wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wzrosną o minimum [redacted] zł w pierwszym roku i [redacted] zł w drugim roku. Maksymalny wzrost wydatków w wariantcie z RSS wyniesie [redacted] zł w pierwszym roku i [redacted] zł w drugim roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

Wg eksperta ankietowanego przez Agencję, [redacted], wnioskowany program lekowy jest prawidłowo skonstruowany we wszystkich częściach.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 negatywne rekomendacje refundacyjne: brytyjską NICE 2018, szkocką SMC 2017 oraz niemiecką IQWiG 2017. W uzasadnieniach zwraca się uwagę przede wszystkim na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię (niwolumab) z komparatorami, którymi są paklitaksel, docetaksel, winflunina lub BSC. W rekomendacjach podkreślano także brak efektywności kosztowej niwolumabu w porównaniu do komparatorów.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>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;</p> <p>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</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) w modelu dołączonym do analizy ekonomicznej nie wskazano, które z wariantów obliczeń stanowiły wyniki analizy wrażliwości;</p> <p>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</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie uzasadniono przyjęcia założenia o stosowaniu 2 cykli chemioterapii po progresji.;</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>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;</p> <p>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);</p>	NIE	Nie uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił jedynie wyniki analizy progowej w wersji papierowej; załączony model ekonomiczny nie umożliwia zweryfikowania obliczeń w tym zakresie.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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).</p> <p>7. <u>Wyjaśnienie:</u> 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 prześledzenia obliczeń jest szczególnie istotny w kontekście braku zgodności kosztów uwzględnionych w ramach AWB w stosunku do kosztów z modelu AE.</p>	?	Uzupełniono model analizy ekonomicznej, dzięki czemu koszty uwzględnione w AWB zgadzają się z kosztami uwzględnionymi w AE. W dalszym ciągu jednak model nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, których dokonano w ramach analizy wpływu na budżet, w szczególności nie umożliwia weryfikacji cen leków uwzględnionych w modelu.

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów, którzy uczestniczyli w ankiecie mającej na celu oszacowanie danych kosztowych i wielkości populacji

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie opisano niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi.

Analiza kliniczna:

- Badania włączone do analizy bezpieczeństwa nie były przeprowadzone na wystarczająco licznej populacji oraz w długim okresie obserwacji.
- Nie załączono kwestionariuszy oceny jakości życia wykorzystanych w analizie klinicznej.
- W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono informacji dotyczących działań niepożądanych publikowanych przez WHO.

Analiza ekonomiczna:

- Niedostatecznie uzasadniono założenie braku wystąpienia dekrementów użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku, np. nie przetestowano wyników BIA przy uwzględnieniu ceny progowej obliczonej w ramach AE

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Hodi 2010	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2010
Akaza 2007	Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Tani H. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: A Japanese experience. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 2007; 37(3): 201-6.
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. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30(5): 507-12.
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. <i>Value Health</i> . 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
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. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 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. <i>Clinical genitourinary cancer</i> 2016; 14(1): 76-81.
Necchi 2017	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.
Sharma 2017	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, Ohyama C, Sazi 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2017 Mar;18(3):312-322
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. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Nov;17(11):1590-1598.
Petrylak 2016	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; 34(13): 1500-9.
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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002; 20(4): 937-40.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2016HAS 2013	Matthew I. Milowsky, R. Bryan Rumble, Christopher M. Booth, Timothy Gilligan, Libni J. Eapen, Ralph J. Hauke, Pat Boumansour, and Cheryl T. Lee. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. <i>J. Clin Oncol</i> 34:1945-1952
ESMO 2014PTOK 2014	Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i wsp. Wytuczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2014; 25 Suppl 3: III40–III48
IQWiG 2017	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom). 2017.
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, version 3.2017 – May 8.2017
NCI 2018	National Cancer Institute, Bladder Cancer Treatment 2018

NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations#treating-non-muscle-invasive-bladder-cancer-2 .
NICE 2018	National Institute For Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Nivolumab for treating locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. 2018
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-płciowego.pdf
PTU 2013	Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS); u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi górnych dróg moczowych; u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego; u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za zgodą European Association of Urology.
SMC 2017	The Scottish Medicines Consortium. Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo). 2017

Pozostałe publikacje

AWA BCG Medac 2017	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku BCG Medac (prątki BCG do immunoterapii) we wskazaniu: „leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego”, OT.4350.8.2017.
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
Szczeklik 2016	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017.
Bradley 2017	Lead team presentation. Nivolumab for treating metastatic or unresectable urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Evidence review group: Kleijnen Systematic Reviews Ltd. in collaboration with Erasmus University Rotterdam (EUR) and Maastricht University. Cost effectiveness, 1st Appraisal Committee meeting, Committee D, 27 September 2017

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Warszawa 2017.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Warszawa 2017.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Warszawa 2017.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Warszawa 2017.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Warszawa 2017.
- Zał. 6. Uzupełnienie analiz HTA dla leku niwolumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z uwagami AOTMiT.