



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Bavencio (awelumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka urotelialnego awelumabem
(ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.58.2021

Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (Akaike Information Criterion)
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASMR	Poziom innowacyjności oceniany poprawą korzyści medycznych (Amélioration du Service Médical Rendu)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWE	Awelumab
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. Bayesian Information Criterion)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDMVAC	Schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki (ang. dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	Gemcytabina + cisplatyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HD-MVAC	Schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z wysoką dawką (ang. high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin)
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICI	Immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
LY	Lata życia (ang. life years)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	Korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RPM	Rak pęcherza moczowego
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TURP	Przecawkowa elektroresekcja gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate)
UC	Rak urotelialny (ang. urothelial carcinoma)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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.
ZN	Zorginstituut Nederland

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	10
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	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
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	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.3.	Komentarz Agencji	32
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	51
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11.	Kluczowe informacje i wnioski	58
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	62
14.	Źródła.....	63
15.	Załączniki.....	65
15.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy	65
15.2.	Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.11.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.534.2021.20.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.11.2021 r., znak PLR.4500.534.2021.20.PBO (data wpływu do AOTMiT 16.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153

w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.12.2021 r., znak OT.4231.58.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4.01.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza ekonomiczna dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Bavencio zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.58.2021.BK.2.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł. 10 ml, EAN: 04054839462153
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC31
Substancja czynna	awelumab
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza liżę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. <i>natural killer</i>) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC).

Źródło: ChPL Bavencio

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r. Europejska Agencja Leków (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i> , MCC). Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. <i>urothelial carcinoma</i> , UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC).
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Bavencio

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bavencio był dotychczas oceniany w Agencji dwukrotnie, we wskazaniu: rak z komórek Merkla, w ramach RDTL (2019) oraz AWA (2019). W obu przypadkach zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie awelumabu w ww. wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie decyzji znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 2.12.2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i wskazuje na konieczność dalszego obniżenia ceny leku.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: należy jednoznacznie wskazać, w której linii leczenia jest możliwe zastosowanie leku. Kryteria wyłączenia powinny uwzględniać jednocześnie stosowanie chemioterapii lub ukierunkowanych leków molekularnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Rak z komórek Merkla jest chorobą rzadką, dotychczas stosowane metody leczenia w przypadkach, gdy nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne (chemioterapia, radioterapia, BSC) wykazywały niezadowolającą skuteczność. Dowody naukowe, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania awelumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia systemowego, są niskiej jakości (jedno prospektywne badanie jednoramienne i retrospektywne badania obserwacyjne), wskazują jednak na aktywność terapeutyczną tego leku w omawianym wskazaniu. Czas obserwacji chorych w dotychczas zrealizowanych badaniach jest krótki, jednak porównania z historycznymi grupami kontrolnymi, leczonymi przy zastosowaniu dostępnych dotychczas metod terapeutycznych, sugerują poprawę OS u chorych leczonych awelumabem. Analizy farmakoekonomiczne wskazują jednak, że wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (...).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2019 z dnia 4.12.2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. (...)</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio awelumab z chemioterapią, która została uznana za komparator w 1 linii leczenia (1L) oraz z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care), którą uznano za komparator dla 2 i kolejnych linii leczenia (+2L). Skuteczność wnioskowanej interwencji przedstawiono jedynie na podstawie zestawienia badań jednoramiennych wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów. (...)</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce komparatorów w obu wyodrębnionych populacjach wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Wyniki analizy wskazują na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej (...).</p> <p>Uwzględniając powyższe należy pogłębić RSS oraz w związku z brakiem możliwości jednoznacznego potwierdzenia skuteczności wnioskowanej technologii, rozważyć uwzględnienie mechanizmu opartego o uzyskane efekty. (...)</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2019 z dnia 8.07.2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Bavencio (awelumab) w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla jest jego skuteczność. Awelumab jest jedynym obecnie zarejestrowanym w Europie, skutecznym lekiem sierocym w leczeniu zaawansowanej postaci tego bardzo rzadkiego nowotworu, dającym szansę na długotrwałe przeżycia chorych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 11.07.2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych awelumabu w leczeniu</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest [redacted] produktu leczniczego Bavencio.

Grupa limitowa

[redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Bavencio ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

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

Klasyfikacja

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: 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 śród nabłonkowy (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 wyższa wartość 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 węglowodory alifatyczne, akroleina), nadmierne spożycie kawy, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne.

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.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie ustala się w trakcie badań:

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

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób 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 6 700 osób (5 100 mężczyzn i 1 600 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 mają jednak tendencję do nawrotów, w związku z czym pacjenta należy ściśle obserwować (wykonuje się kontrolne cystoskopie, badanie cytologiczne osadu moczu oraz USG). 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 rozsiałym 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: AWA Keytruda (OT.4331.31.2019)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C61. Nowotwór złośliwy prostaty; C65. Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66. Nowotwór złośliwy moczowodu; C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C68. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych, w latach 2017-2021. Poniższe dane odnoszą się do populacji szerszej niż wnioskowana (patrz: rozdz. 6.3).

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2017	2018	2019	2020	2021
C61. Nowotwór złośliwy prostaty	123678	132653	142805	143810	121062
C65. Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej	2888	2919	3046	2912	2059
C66. Nowotwór złośliwy moczowodu	1431	1498	1592	1608	1136
C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	44726	45139	46732	44298	32434
C67.0 Trójkąt pęcherza moczowego	4484	4742	4961	4198	2485
C67.1 Szczyt pęcherza moczowego	986	1027	1186	1092	685
C67.2 Ściana boczna pęcherza moczowego	9376	9563	9672	8965	5916
C67.3 Ściana przednia pęcherza moczowego	1465	1288	1372	1307	776
C67.4 Ściana tylna pęcherza moczowego	2088	2120	2218	2051	1332
C67.5 Szyja pęcherza moczowego	528	515	487	474	255
C67.6 Ujście moczowodu	379	409	469	425	242
C67.7 Moczownik	216	189	242	253	190
C67.8 Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego	2573	2592	2757	2522	1532
C67.9 Pęcherz moczowy, nieokreślony	26375	28568	31188	30418	21924
C68. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych	667	589	546	434	264
C68.0 Cewka moczowa	143	127	129	137	82
C68.1 Gruczoły cewki moczowej	28	23	23	28	15
C68.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie układu moczowego	136	145	127	113	45
C68.9 Układ moczowy, umiejscowienie nieokreślone	190	211	187	182	75

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii				
rak urotelialny	ogółem	Ok. 100 tys.	Ok. 20 tys.	1-2%
	pęcherza moczowego*	Ok. 85 tys.	Ok. 17 tys.	1-2%
	moczowodu*	Ok. 2 tys.	Ok. 500	10%
	miedniczki nerkowej*	Ok. 2 tys.	Ok. 800	10%
	cewki moczowej*	Ok. 1 tys.	Ok. 500	5%
	gruczołu krokowego*	Ok. 300	Ok. 100	5%
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania		1200	400	10%
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii [] opartej na pochodnych platyny		1100	400	70%
pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”		200	200	80%
dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy				
rak urotelialny	ogółem	-	7 950 [^]	-
	pęcherza moczowego*	-	7 400 [^]	-
	moczowodu*	-	160 [^]	-
	miedniczki nerkowej*	-	320 [^]	-
	cewki moczowej*	-	50 [^]	-
	gruczołu krokowego*	-	20 [^]	-
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania		-	2 600 ^{^^}	-
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii [] opartej na pochodnych platyny		-	990 ^{^^}	85% ^{^^}
pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”		-	850 ^{^^}	-

dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu				
rak urotelialny	ogółem	20000	8500	15
	pęcherza moczowego*	15000	7500	15
	moczowodu*	1000	200	15
	miedniczki nerkowej*	3000	550	15
	cewki moczowej*	1000	150	15
	gruczołu krokowego*	1000	100	15
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania		4000	2000	25
miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny w [] zaawansowania u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii [] opartej na pochodnych platyny		2000	1000	50
pacjenci kwalif. kujący się do programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”		1500	750	25

* w przypadku braku możliwości określenia liczebności pacjentów proszę o wskazanie przybliżonego odsetka pacjentów z rakiem urotelialnym w podanym umiejscowieniu (gdzie pacjenci z rakiem urotelialnym ogółem = 100%)

^ KRN

^^ Szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
- European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com/>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <https://www.eortc.org/guidelines/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>
- New Zealand Guidelines Group <https://www.health.govt.nz/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://www.pturol.org.pl/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Canadian Urological Association (CUA) <https://www.cua.org/guidelines>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13.01.2022 r. Ze względu na to, że lek Bavencio został zarejestrowany w Europie w roku 2017, zrezygnowano z opisywania wytycznych opublikowanych przed tą datą.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których możliwe jest stosowanie platyny należy podać schematy zawierające cisplatynę. Jeśli pacjent nie może przyjmować cisplatyny, u pacjentów PD-L1(-) należy podać schematy zawierające karboplatynę, zaś u pacjentów PD-L1(+) pembrolizumab lub atezolizumab. U pacjentów po terapii zawierającej platynę, jeśli nie doszło po progresji choroby, jako terapię podtrzymującą zaleca się stosowanie awelumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2021 (USA) Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów*</p>	<p>W przypadku nowotworów pęcherza moczowego w IV. stadium u pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie terapii zawierających cisplatynę należy stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę + cisplatynę (kategoria 1), a następnie terapię podtrzymującą awelumabem (kategoria 1), • schemat DDMVAC+ czynniki wzrostu (kategoria 1), a następnie terapię podtrzymującą awelumabem (kategoria 1). <p>U pacjentów, u których stosowanie cisplatyny nie jest możliwe, należy stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę + karboplatynę (kategoria 2A), a następnie terapię podtrzymującą awelumabem (kategoria 1), • atezolizumab (u pacjentów PD-L1(+)) lub u których nie można zastosować platyny (kategoria 2A), • pembrolizumab (u pacjentów, u których nie można zastosować platyny) (kategoria 2A), • gemcytabinę (kategoria 2A), • gemcytabinę + paklitaksel (kategoria 2A), • ifosfamid, doksorubicynę + gemcytabinę (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym PS) (kategoria 2A). <p>Rzadkie nowotwory takie jak rak miedniczki nerkowej, moczowodu oraz innych i nieokreślonych narządów moczowych w zaawansowanym stadium leczy się tak samo jak nowotwór pęcherza moczowego.</p> <p>Nowotwory urotelialne prostaty stanowią odrębną grupę i powinny być traktowane odmiennie od raka pęcherza moczowego. W zależności od stadium zaleca się terapię TURP, BCG lub chemioterapię adjuwantową.</p> <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p>ESMO 2021 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową chorobą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u których można zastosować cisplatynę: <ul style="list-style-type: none"> – ChT oparta na związkach cisplatyny, następnie terapia podtrzymująca awelumabem, u pacjentów, u których nie doszło do progresji [I, A]; • u których nie można zastosować cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> – GC [II, B], następnie terapia podtrzymująca awelumabem, u pacjentów, u których nie doszło do progresji [I, A]; – atezolizumab lub pembrolizumab, u pacjentów PD-L1(+) (wymaga rozważenia) [III, B]. <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III – badania kohortowe prospektywne IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SITC 2021 (Ameryka Płn) Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u których można zastosować cisplatynę: ChT oparta o cisplatynę (E); <ul style="list-style-type: none"> u których nie doszło do progresji po leczeniu I. linii (ChT zawierającej cisplatynę), terapia podtrzymująca awelumabem (L2); u których nie można zastosować cisplatyny, PD-L1(-): ChT oparta o karboplatynę (E); u których nie można zastosować cisplatyny, PD-L1(+): atezolizumab lub pembrolizumab (L2); u których nie można zastosować terapii zawierających platynę: pembrolizumab (L2), awelumab (E), niwolumab (E); równoczesne stosowanie ChT i ICI nie jest obecnie zalecane (E); <p><i>Poziom dowodów:</i> L1 – przegląd systematyczny lub meta-analiza L2 – randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z dramatycznym efektem L3 – nierandomizowane badania, badania kohortowe lub badania obserwacyjne (follow-up) L4 – serie przypadków, przypadki z kontrolą, historycznie kontrolowane badania L5 – wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania E – konsensus ekspertów</p>
<p>EAU 2021 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów[^]</p>	<p><u>Rekomendacje dla pacjentów z przerzutami (choroba zaawansowana)</u> Pierwsza linia leczenia dla pacjentów, u których można zastosować terapię platyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie zawierające cisplatynę: GC lub HD-MVAC (silna rekomendacja); leczenie pacjentów, u których nie można zastosować cisplatyny: karboplatyna + gemcytablina (silna rekomendacja); u pacjentów, którzy osiągną stabilną chorobę (lub lepiej) po pierwszej linii leczenia zawierającego platynę, należy zastosować leczenie podtrzymujące awelumabem (silna rekomendacja). <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów, u których nie można zastosować terapii platyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć stosowanie pembrolizumabu lub atezolizumabu (słaba rekomendacja). <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www.https://uroweb.org/guidelines</i></p>

* <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels-details-page?MeetingId=0&GroupId=604>

[^] <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel>

Skróty: BCG – Bacillus Calmette-Guérin; ChT – chemioterapia; DDMVAC – schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki (ang. dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin); EAU – European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; GC – gemcytabina + cisplatyna; HD-MVAC – schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z wysoką dawką (ang. high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin); ICI – immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; SITC – Society for Immunotherapy of Cancer; TURP – przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of the prostate*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do dziesięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Aktualnie stosowane technologie medyczne	- opieka paliatywna - pembrolizumab - chemioterapia standardowa	Brak aktywnego leczenia	- chemioterapia - chemioterapia – druga linia - immunoterapia – druga linia - obserwacja – BSC
Technologia najtańsza	-	Brak aktywnego leczenia	-

Ekspert	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Technologia najskuteczniejsza	-	-	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak leczenia podtrzymującego w leczeniu 1 linii	Rokowanie chorych na przerzutowego raka urotelialnego jest złe. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, overall survival) chorych otrzymujących chemioterapię pierwszej linii opartą o cisplatynę wynosi około 14 miesięcy, w przypadku zastosowania schematów z karboplatiną mediana OS jest krótsza tj. ok. 9 miesięcy. Dotychczas nie wykazano korzyści z jednoczasowego zastosowania chemioterapii z lekami immunokompetentnymi, podtrzymującej chemioterapii lub leczenia ukierunkowanego molekularnie. Należy pamiętać, że jedynie około 50% pacjentów, u których doszło do progresji choroby po leczeniu pierwszej linii kwalifikuje się do dalszego leczenia przyczynowego, co jest konsekwencją dynamiki procesu nowotworowego oraz niezadowalającego stanu sprawności. W związku z powyższym optymalizacja leczenia pierwszej linii, w tym podtrzymująca immunoterapia, ma kardynalne znaczenie dla rokowania chorych.	W chwili obecnej w przerzutowym raku nerki w pierwszej linii leczenia stosowana jest chemioterapia z pochodnymi platyny. W tej populacji chorych około 50% chorych ma przeciwwskazania do stosowania cisplatyny, jako najbardziej skutecznego elementu chemioterapii wielolekowej. Stąd znaczna część chorych otrzymuje leczenie suboptymalne. Skuteczność dostępnych w drugiej linii schematów chemioterapii jest ograniczona i przynosi mały i krótkotrwały efekt a immunoterapia nie jest dostępna w ramach standardowego leczenia. Wprowadzenie możliwości leczenia immunologicznego w grupie chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie cytostatykami jest nową opcją leczenia.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Wnioskowany lek w programie lekowym	Należy jednoznacznie stwierdzić, że aktualnie w Polsce nie jest możliwe optymalne, zgodne z zaleceniami towarzystw naukowych takich jak ESMO czy NCCN leczenie chorych na uogólnionego raka (np. immunoterapia w leczeniu drugiej linii). Konieczne są zmiany systemowe w tym zakresie.	Stworzenie oddziałów/klinik zajmujących się leczeniem skojarzonym, multidyscyplinarnym nowotworów układu moczowo-płciowego, w tym raka urotelialnego dróg moczowych. Dzisiaj wydaje się to być podstawowym, obok dostępności do nowych technik leczniczych, warunkiem poprawy skuteczności leczenia omawianej choroby.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Koszt terapii. Leczenie należy stosować przez 22 miesiące, żeby uzyskać 7-miesięczny benefit w przeżyciu ogólnym.	W przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami nie dostrzegam potencjalnych problemów.	Problemem może być postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań o podłożu immunologicznym co nadal stanowi nie w pełni opanowany element takiej terapii. Kolejnym jest wymóg standardowego stosowania oceny radiologicznej wg systemu RECIST 1.1 co nie jest praktykowane w każdym przypadku w warunkach terapii standardowej.

Ekspert	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Przy właściwej kwalifikacji zgodnie z zapisami programu – brak	Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania	Można obawiać się włączenia leczenia immunologicznego po niepełnym etapie (4-6 cykli GP) leczenia cytostatykami jeśli u chorego wystąpiły przeciwwskazania do kontynuowania ze względu na działania uboczne ale bez pojawienia się progresji choroby.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Brak cech progresji po chemioterapii standardowej	Korzyść z zastosowania awelumabu stwierdzono we wszystkich subpopulacjach.	Wydaje się, że szczególnie pacjenci w dobrym stanie ogólnej sprawności (KPS, ECOG, WHO), z całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie cytostatykami, dobrą tolerancją w trakcie chemioterapii oraz bez nasilonych chorób towarzyszących są dobrymi kandydatami do takiej terapii.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Progresja kliniczna w trakcie/po chemioterapii standardowej	Korzyść z zastosowania awelumabu stwierdzono we wszystkich subpopulacjach.	Nie mam takich danych.
Inne uwagi	Zaobserwowane istotne działania niepożądane terapii stopnia 3 i więcej (47% leczonych). Zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc, wysypka, hepatotoksyczność i nadczynność tarczycy. Leczenie wymaga prowadzenia w wyspecjalizowanym ośrodku. U części chorych należy się liczyć z dyskontynuacją leczenia z powodu działań ubocznych (7%).	-	Nie mam.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100), obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce jest szereg produktów leczniczych we wskazaniach: C61. Nowotwór złośliwy prostaty; C65. Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66. Nowotwór złośliwy moczowodu; C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C68. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych – wszystkie w ramach chemioterapii. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli w załączniku 15.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>BSC (ang. Best Supportive Care) – najlepsze leczenie wspomagające</p>	<p><i>W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie jest dostępne jakiegokolwiek aktywne leczenie mające na celu podtrzymanie efektów chemioterapii I linii jako postępowania dodanego do najlepszej opieki medycznej (zgodnie z zaleceniami lekarza koordynującego i indywidualnymi potrzebami chorego, postępowanie takie może obejmować m.in. antybiotykoterapię, odpowiednie nawadnianie i odżywienie organizmu, miejscową, paliatywną radioterapię pojedynczych zmian oraz leczenie dolegliwości bólowych). Wobec tego właściwym komparatorem do analiz HTA dla zdefiniowanej interwencji jest obecnie najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. Best Supportive Care) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji).</i></p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy. Obecnie brak jest refundowanych, aktywnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Wybór BSC jako komparatora jest zgodny z wytycznymi postępowania terapeutycznego, jak i opiniami ekspertów.</p>

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Wiek powyżej 18 r.ż.; Rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu; Brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną); Stan sprawności według ECOG 0-1. 	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
Interwencja	Awelumab w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL, w ramach leczenia podtrzymującego wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji).	Inne niż w kryteriach włączenia.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Odpowiedź na leczenie; Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); Kontrola choroby (DCR); Jakość życia; Profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki; Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa). 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; Badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów); Przeglądy systematyczne oceniające stosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii w docelowej populacji chorych. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne; Badania eksperymentalne wczesnych faz I/II. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publ kacje w języku polskim lub angielskim; Publ kacje w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych. 	Inne niż w kryteriach włączenia.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano 28.10.2021 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Collaboration z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji („avelumab”) oraz wskazania („urothelial cancer”). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.01.2022 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją JAVELIN Bladder 100 porównujące awelumab w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem stosowania wyłącznie BSC w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych.

Wnioskodawca włączył również jedno opracowanie wtórne – przegląd systematyczny Lavoie 2021. Do publikacji, poza badaniem JAVELIN Bladder 100, nie włączono innych dodatkowych badań dotyczących stosowania awelumabu. Szczegółowe informacje dotyczące przeglądu Lavoie 2021 przedstawione zostały w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
JAVELIN Bladder 100 (Powles 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer, Merck KGaA	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia, typ hipotezy: non-inferiority (hipoteza zerowa zakładała brak większej skuteczności AWE+BSC względem BSC; z wykorzystaniem testu jednostronnego) okres obserwacji: mediana >19 miesięcy interwencja <ul style="list-style-type: none"> AWE (awelumab) dożylnie (IV), w dawce 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii) Potwierdzony histologicznie, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych IV stadium zaawansowania choroby według wytycznych American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer Control Tumor Node Metastasis, TNM, wydanie 7 Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy ECOG 0 -1 Mierzalna choroba wg kryteriów RECIST v. 1.1, przed rozpoczęciem chemioterapii pierwszej linii 4-6 cykli wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii zawierającej: gemcytabinę + cisplatynę i/lub gemcytabinę + karboplatynę (inne schematy chemioterapii były niedozwolone) 	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS) <u>Pozostałe (wybrane):</u> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC (z ang. Blinded Independent Central Review) i w ocenie badacza Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DoR) Kontrola choroby (DCR) Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>10 mg/kg mc co 2 tygodnie (e2w) + BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> BSC (antybiotyki, wsparcie żywieniowe, nawodnienie, leczenie przeciwbólowe, miejscowa paliatywna radioterapia pojedynczych zmian) 	<ul style="list-style-type: none"> Przerwa pomiędzy ostatnią dawką chemioterapii a udziałem w badaniu wynosząca 4-10 tygodni Brak progresji choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1. (utrzymująca się całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub choroba stabilna) po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii pierwszej linii Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas skryningu oraz zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki przepisanej terapii <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <p>Progresja choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1. w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii raka urotelialnego</p> <p>Wcześniejsza terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją</p> <p>Wcześniejsza immunoterapia: IL2, IFN-α, anty PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, przeciwciała anty-CD137 lub przeciwciała CTLA-4 (w tym ipilimumab) lub jakiegokolwiek przeciwciała lub leki ukierunkowane na aktywację limfocytów T lub celowane na szlaki sygnałowe immunologicznych punktów kontrolnych</p> <p>Duży zabieg chirurgiczny \leq 4 tygodnie lub rozległa radioterapia \leq 2 tygodnie przed randomizacją. Dozwolona wcześniejsza paliatywna radioterapia, pod warunkiem ukończenia co najmniej 48 godz. przed randomizacją</p> <p>Rozpoznane objawowe przerzuty do OUN wymagające podawania sterydów.</p> <p>Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ piersi lub szyjki macicy lub raka prostaty o niskim stopniu złośliwości (w skali Gleason \leq 6) będącego pod obserwacją bez żadnych planów interwencji terapeutycznej (np. operacji, radioterapii lub kastracji) lub raka prostaty, który był odpowiednio leczony prostatektomią lub radioterapią, aktualnie bez objawów choroby</p> <p>Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego</p> <p>Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed randomizacją</p> <p>Niedobór odporności lub przeszczepienie narządu wymagające terapii immunosupresyjnej</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=700):</u> AWE+BSC: 350 BSC: 350</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena profilu bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 13.9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania JAVELIN Bladder 100 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną, dla punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie ryzyko oceniono jako niskie. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa oraz punktów końcowych ocenianych przez pacjentów wskazano, że ryzyko błędu systematycznego jest wysokie, co wynika z braku zaślepienia badania. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzia RoB 2

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS, PFS, ORR [^]	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
PROs (punkty kliniczne oceniane przez pacjentów)	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

[^] punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskały taką samą ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według skali ROB 2 dlatego zostały przedstawione jako jeden podpunkt.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Brak zaślepienia – badanie otwarte, pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak wyniki oceny skuteczności (PFS, ORR, DoR, itd.), oprócz badaczy, analizowała również niezależna zaślepiena komisja centralna (BIRC), co eliminuje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji;*
- *Wyniki punktów klinicznych ocenianych przez pacjentów (PROs) nie są opublikowane w pełnym tekście, dostępne dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego, dokumentu EPAR 2020 oraz strony clinicaltrials.gov (CT 2021);*
- *Wyniki oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie są opublikowane w pełnym tekście, dostępne dane pochodzą z dokumentu EPAR 2020 oraz strony clinicaltrials.gov (CT 2021);*
- *W publikacji Powles 2020 podano informację, że 2 (0,6%) TEAEs prowadzące do zgonu w grupie AWE+BSC zostały uznane przez badaczy za związane z leczeniem (jeden pacjent miał posocznicę po zakażeniu dróg moczowych i prawdopodobnie infekcję centralnego cewnika żylnego po 11 wlewie awelumabu, drugi pacjent miał udar niedokrwienny 100 dni po otrzymaniu pojedynczej dawki awelumabu i po progresji choroby i wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w postaci zakrzepicy żylnej kończyn, zatorowości płucnej i ostrym zawale mięśnia sercowego); natomiast w suplementcie występuje niezgodność – podano, że w grupie AWE+BSC odnotowano 1 (0,3%) TEAEs związane z leczeniem prowadząco do zgonu – za prawidłowy wynik uznano ten podany w publikacji, ponieważ publikacja stanowi główne źródło danych, a suplement dodatkowe.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Do badania JAVELIN Bladder 100 włączano pacjentów, których oczekiwana długość życia wynosiła ≥ 3 miesięcy,

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, JAVELIN Bladder 100, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem (AWE) w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w odniesieniu do BSC w populacji dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek przejściowych nabłonka dróg moczowych – jest to jednak liczna (700 osób) próba kliniczna, z której przedstawiono dane zarówno z publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych oraz innych dokumentów i źródeł (EPAR 2020 i clinicaltrials.gov);*

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności








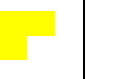





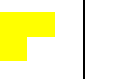








Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu JAVELIN Bladder 100 było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dla tego punktu końcowego przeprowadzono również analizę  , co odpowiada populacji wnioskowanej.

Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny przeżycia całkowitego (OS)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (95% CI) [miesiące]				HR (95% CI)
		AWE+BSC	n	BSC	n	
Przeżycie całkowite	Populacja ITT	21,4 (18,9; 26,1)	350	14,3 (12,9; 17,9)	350	0,69 (0,56; 0,86) p = 0,001
	Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	NO (20,3; NO)	189	17,1 (13,5; 23,7)	169	0,56 (0,40; 0,79) p < 0,001
	Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-)	18,8 (13,3; 22,5)	139	13,7 (10,8; 17,8)	131	0,85 (0,62; 1,18)
						
						
	1-roczone OS [%] (95% CI)					
	Populacja ITT	71,3% (66,0%;76,0%)	350	58,4% (52,7%; 63,7%)	350	-
						

NO – nie osiągnięto

Wyniki badania JAVELIN Bladder 100 wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej awelumab w połączeniu z BSC względem grupy stosującej wyłącznie BSC w populacji ITT, populacji z dodatnim statusem PD-L1 .

 Nie wykazano różnicy IS w populacji z ujemnym statusem PD-L1, aczkolwiek mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie AWE+BSC niż w grupie BSC.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zostało zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją a pierwszą udokumentowaną obiektywną progresją choroby lub zgonu (w zależności co wystąpiło wcześniej). Progresja oceniana była przez badacza oraz przez BIRC – Blinded Independent Central Review za pomocą kryteriów RECIST v1.1.

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (95% CI) [miesiące]				HR (95% CI)
		AWE+BSC	n	BSC	n	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Ocena BIRC					
	Populacja ITT	3,7 (3,5; 5,5)	350	2,0 (1,9; 2,7)	350	0,62 (0,52; 0,75)
	Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	5,7 (3,7; 7,4)	189	2,1 (1,9; 3,5)	169	0,56 (0,43; 0,73)
	Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-)	3,0 (2,0; 3,7)	139	1,9 (1,9; 2,1)	131	0,63 (0,47; 0,85)
	Ocena lokalna (EPAR 2020)					
	Populacja ITT	5,5 (4,2; 7,2)	350	2,1 (1,9; 3,0)	350	0,52 (0,437; 0,625), p < 0,0001
	Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	7,5 (5,5; 11,2)	189	2,8 (2,0; 3,7)	169	0,43 (0,329; 0,552), p < 0,0001

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji, zarówno w ocenie BIRC, jak i ocenie lokalnej.

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.3.1, tab. 23)

Punkt końcowy	AWE+BSC n/N (%)	BSC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ocena BIRC				
ORR (95% CI)	34*/350 9,7% (6,8%; 13,3%)	5*/350 1,4% (0,5%; 3,3%)	6,80 (2,69; 17,18), p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,12), NNT = 13 (9; 21), p < 0,0001
Całkowita odpowiedź	21/350 (6,0%)	3/350 (0,9%)	7,00 (2,11; 23,25), p = 0,0015	0,05 (0,02; 0,08), NNT = 20 (13; 41), p = 0,0002
Częściowa odpowiedź	13/350 (3,7%)	2/350 (0,6%)	6,50 (1,48; 28,59), p = 0,0133	0,03 (0,01; 0,05), NNT = 32 (19; 100), p = 0,0039
Choroba stabilna	44/350 (12,6%)	46/350 (13,1%)	0,96 (0,65; 1,41), p = 0,8213	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,8213
Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji ^{^^}	66/350 (18,9%)	45/350 (12,9%)	1,47 (1,03; 2,08), p = 0,0314	0,06 (0,01; 0,11), NNT = 17 (9; 165), p = 0,0292
Progresja choroby	130/350 (37,1%)	169/350 (48,3%)	0,77 (0,65; 0,92), p = 0,0031	-0,11 (-0,18; -0,04), NNH = 9 (6; 26), p = 0,0027
Brak możliwości oceny	76/350 (21,7%)*	85/350 (24,3%)**	0,89 (0,68; 1,17), p = 0,4194	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4187
Ocena lokalna (clinicaltrials.gov)				
ORR	43*/350 12,3% (9,0%; 16,2%)	5*/350 1,4% (0,5%; 3,3%)	8,60 (3,45; 21,45), p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15), NNT = 10 (7; 14) p < 0,0001

* obliczenia wnioskodawcy;

^{^^} kategoria zdefiniowana w kryteriach RECIST wersja 1.1. odnosi się do utrzymywania się obecności ≥ 1 zmian nie wybranych jako docelowe (z ang. *Nontarget lesions*) u pacjentów, u których występowały tylko zmiany nie będące zmianami docelowymi (z ang. *In patients with nontarget lesions only*);

+ brak możliwości oceny z następujących powodów: 52 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 18 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 2 pacjentów – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji, 2 pacjentów – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji, 1 pacjent - brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 1 pacjent – rozpoczął leczenie innym/ nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi;

++ brak możliwości oceny z następujących powodów: 50 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 17 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 8 pacjentów – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji 4

pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 3 pacjentów – rozpoczęcie leczenia innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi, 2 pacjentów – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji, 1 pacjent – wszystkie oceny odpowiedzi wykonano po randomizacji wskazywały status „brak możliwości oceny”.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC. Dla pozostałych punktów końcowych zaobserwowane różnice nie były istotne statycznie.

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny kontroli choroby

Punkt końcowy		AWE+BSC n/N (%)	BSC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kontrola choroby (DCR)	Ocena BIRC	144/350 41,1% (35,9%; 46,5%)	96/350 27,4% (22,8%; 32,4%)	1,50 (1,21; 1,85), p = 0,0002	0,14 (0,07; 0,21), NNT = 8 (5; 15), p = 0,0001
	Ocena lokalna	178*/350 50,9% (45,5%; 56,2%)	119*/350 34,0% (29,0%; 39,2%)	1,50 (1,25; 1,79), p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24), NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001

* obliczenia wnioskodawcy

Wykazano istotnie statycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy stosującej BSC, zarówno w ocenie BIRC, jak i ocenie lokalnej.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (zakres) [miesiące]			
		AWE+BSC	n	BSC	n
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Ocena BIRC	2,0 (1,7-16,4)	350	2,0 (1,8-7,0)	350
	Ocena lokalna	2,0 (1,8-22,2)	350	1,9 (1,1-10,9)	350
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	Ocena BIRC	NO (15,6; NO)	34	NO (NO; NO)	5
	Ocena lokalna	25,6 (12;0; NO)	43	NO (3,6; NO)	12

Wyniki badania JAVELIN Bladder 100 wskazują na zbliżony czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w obu grupach (mediana ok. 2 miesiące). Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących AWE+BSC, jak i w grupie otrzymującej BSC, mediana DoR nie została osiągnięta, co wynikało z małej liczby obserwowanych zdarzeń. W przypadku oceny lokalnej mediana została osiągnięta wyłącznie w grupie AWE+BSC.

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności AWE+BSC vs BSC w zakresie oceny jakości życia

Punkt końcowy	Mediana, 95% CI [miesiące]		HR, 95 CI, p [^]
	AWE+BSC	BSC	
TTD – pogorszenie wyn ku FBISI-18 DRS-P, populacja ITT	NO (13,9; NO)	13,8 (12,9; NO)	1,26 (0,901; 1,768), p = 0,174
TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P lub zgon, populacja ITT (analiza post-hoc)	9,2 (7,4; 11,7)	8,8 (7,9; 9,9)	0,84 (0,681; 1,028), p = 0,089

[^] wartość p, obliczona testem dwustronnym.

Wyniki oceny jakości życia zostały przedstawione w kontekście punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (z ang. PROs, patient-reported outcomes). Czas do pogorszenia objawów (TTD, z ang. *time-to-deterioration*) definiowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBISI-DRS-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index, DRS-P – disease related symptoms-physical*), potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Ogółem, mediana czasu do pogorszenia objawów (zdefiniowanego przez zmianę wyniku podskali DRS-P kwestionariusza FBISI-18) w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO), natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono znamienych różnic

pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia (...). Podobne wyniki uzyskano, gdy w definicji TTD uwzględniono zdarzenie zgonu (...). (źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.7).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 20. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa AWE+BSC vs BSC w badaniu JAVELIN Bladder 100

Zdarzenia niepożądane	AWE+BSC n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Jakiegokolwiek TEAE	337/344 (98,0%)	268/345 (77,7%)	1,26 (1,19; 1,34), p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,25), NNH = 5 (5; 7), p < 0,0001
TEAE w stopniu ≥ 3	163/344 (47,4%)	87/345 (25,2%)	1,88 (1,52; 2,33), p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5 (4; 7), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem	266/344 (77,3%)	4/345 (1,2%)	66,69 (25,13; 176,99), p < 0,0001	0,76 (0,72; 0,81), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem w stopniu ≥ 3	57/344 (16,6%)	0/345 (0,0%)	-	-
Ciężkie TEAE	96/344 (27,9%)	69/345 (20,0%)	1,40 (1,06; 1,83), p = 0,0159	0,08 (0,02; 0,14), NNH = 13 (8; 65), p = 0,0146
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	31/344 (9,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
TEAE prowadzące do redukcji dawki	1/344 (0,3%)	-	-	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	140/344 (40,7%)	-	-	-
TEAE prowadzące do zakończenia leczenia badanym lekiem	41/344 (11,9%)	0/345 (0,0%)	-	-
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia badanym lekiem	33/344 (9,6%)	0/345 (0,0%)	-	-
TEAE prowadzące do zgonu	4/344 (1,2%)	24/345 (7,0%)	0,17 (0,06; 0,48), p = 0,0008	-0,06 (-0,09; -0,03), NNT = 18 (12; 35), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	2/344 (0,6%)†	0/345 (0,0%)	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	101/344 (29,4%)	5/345 (1,4%)	20,26 (8,36; 49,11), p < 0,0001	0,28 (0,23; 0,33), NNH = 4 (4; 5), p < 0,0001
Zdarzenia niepożądane związane z wlewem	74/344 (21,5%)	0/345 (0,0%)	-	-
Zmęczenie	61/344 (17,7%)	24/345 (7,0%)	2,55 (1,63; 3,99), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,16), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001
Świąd	59/344 (17,2%)	6/345 (1,7%)	9,86 (4,32; 22,54), p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,20), NNH = 7 (6; 9), p < 0,0001
Zakażenie dróg moczowych	59/344 (17,2%)	36/345 (10,4%)	1,64 (1,12; 2,42), p = 0,0118	0,07 (0,02; 0,12), NNH = 15 (9; 63), p = 0,0102
Biegunka	57/344 (16,6%)	17/345 (4,9%)	3,36 (2,00; 5,66), p < 0,0001	0,12 (0,07; 0,16), NNH = 9 (7; 15), p < 0,0001
Ból stawów	56/344 (16,3%)	19/345 (5,5%)	2,96 (1,80; 4,87), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001

Zdarzenia niepożądane	AWE+BSC n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Astenia	56/344 (16,3%)	19/345 (5,5%)	2,96 (1,80; 4,87), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001
Zaparcia	56/344 (16,3%)	31/345 (9,0%)	1,81 (1,20; 2,74), p = 0,0048	0,07 (0,02; 0,12), NNH = 14 (9; 43), p = 0,0038
Ból pleców	55/344 (16,0%)	34/345 (9,9%)	1,62 (1,09; 2,42), p = 0,0179	0,06 (0,01; 0,11), NNH = 17 (9; 88), p = 0,0160
Nudności	54/344 (15,7%)	22/345 (6,4%)	2,46 (1,53; 3,95), p = 0,0002	0,09 (0,05; 0,14), NNH = 11 (8; 22), p < 0,0001
Gorączka	51/344 (14,8%)	12/345 (3,5%)	4,26 (2,31; 7,85), p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,16), NNH = 9 (7; 15), p < 0,0001
Zmniejszony apetyt	47/344 (13,7%)	23/345 (6,7%)	2,05 (1,27; 3,30), p = 0,0031	0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (9; 40), p = 0,0022
Kaszel	44/344 (12,8%)	16/345 (4,6%)	2,76 (1,59; 4,79), p = 0,0003	0,08 (0,04; 0,12), NNH = 13 (9; 26), p = 0,0001
Wymioty	43/344 (12,5%)	12/345 (3,5%)	3,59 (1,93; 6,70), p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,13), NNH = 12 (8; 20), p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	40/344 (11,6%)	2/345 (0,6%)	20,06 (4,89; 82,34), p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,15), NNH = 10 (7; 14), p < 0,0001
Wysypka	40/344 (11,6%)	4/345 (1,2%)	10,03 (3,63; 27,73), p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14), NNH = 10 (8; 15), p < 0,0001
Niedokrwistość	39/344 (11,3%)	23/345 (6,7%)	1,70 (1,04; 2,78), p = 0,0348	0,05 (0,00; 0,09), NNH = 22 (12; 244), p = 0,0317
Krwimocz	36/344 (10,5%)	37/345 (10,7%)	0,98 (0,63; 1,51), p = 0,9119	0,00 (-0,05; 0,04), p = 0,9119
Reakcje związane z wlewem	35/344 (10,2%)	0/345 (0,0%)	-	-

TEAEs odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs ≥ 3 stopnia odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. Zarówno TEAEs ogółem, jak i TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC.

TEAEs związane z leczeniem odnotowano u 77,3% chorych z grupy AWE+BSC i 1,2% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia odpowiednio u 16,6% vs 0,0% chorych. TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC.

Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne AEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd.

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 wnioskowanej interwencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

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

ChPL Bavencio

Do działań niepożądanych leku występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, kaszel, duszność, nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha, ból pleców, ból stawów, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała, reakcja związana z infuzją.

Do działań niepożądanych leku występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: limfopenia, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, suchość w jamie ustnej, świąd, wysypka, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa, ból mięśni, osłabienie, dreszcze, choroba grypopodobna, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa awelumabu przedstawiono w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją JAVELIN Bladder 100 porównujące awelumab w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem stosowania wyłącznie BSC w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu JAVELIN Bladder 100 było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dla tego punktu końcowego przeprowadzono również analizę

, co odpowiada populacji wnioskowanej. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej awelumab w połączeniu z BSC względem grupy stosującej wyłącznie BSC w populacji ITT (HR=0,69, 95% CI: 0,56; 0,86; p=0,001), populacji z dodatnim statusem PD-L1 (HR=0,56; 95% CI: 0,40; 0,79; p<0,001)

Nie wykazano różnicy IS w populacji z ujemnym statusem PD-L1, aczkolwiek mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie AWE+BSC niż w grupie BSC. Wykazano również istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji, zarówno w ocenie BIRC, jak i ocenie lokalnej (p<0,0001). Z kolei wyniki oceny jakości życia zostały przedstawione w kontekście punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (z ang. PROs, patient-reported outcomes). Czas do pogorszenia objawów zdefiniowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBSI-DRS-P potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Ogółem, mediana czasu do pogorszenia objawów (zdefiniowanego przez zmianę wyniku podskali DRS-P kwestionariusza FBISI-18) w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO), natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia.

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs ≥ 3 stopnia odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. Zarówno TEAEs ogółem, jak i TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC. TEAEs związane z leczeniem odnotowano u 77,3% chorych z grupy AWE+BSC i 1,2% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia odpowiednio u 16,6% vs 0,0% chorych. TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC. Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne AEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądany o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd.

Podkreślenia wymaga fakt, iż badanie JAVELIN Bladder 100 jest randomizowanym badaniem bez zaślepienia, w związku z czym istnieje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej terapii, aczkolwiek brak zaślepienia w przypadku oceny przeżycia całkowitego czy też przeżycia wolnego od progresji może mieć znikomy wpływ na wyniki. Dodatkowo, znaczna część populacji włączona do badania



5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Bavencio (awelumab), stosowanego zamiast leczenia standardowego (BSC) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. *best supportive care*, BSC).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak wskazuje wnioskodawca: *z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii raka urotelialnego (pomijalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.*

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

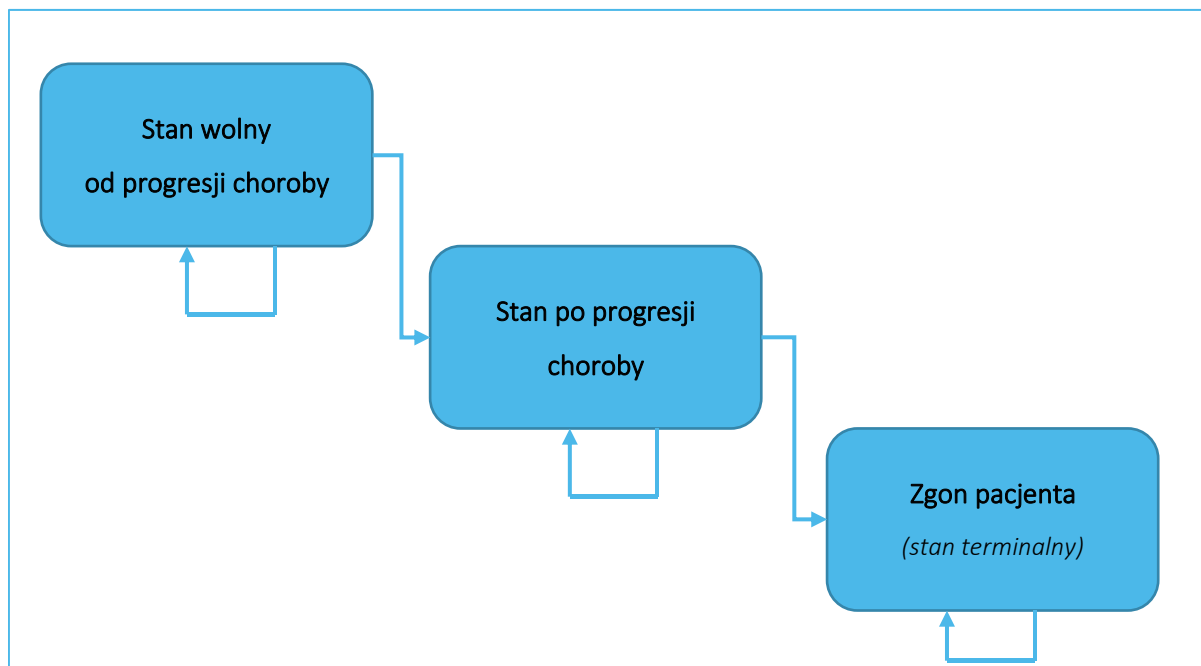
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny wykonany przez firmę EVIDERA w programie MS Excel, będący modelem typu PSM (ang. *partitioned survival model*), dostosowany do warunków polskich. Wyodrębniono w nim 3 główne stany zdrowia:

- Stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby (PPS),
- Zgon pacjenta.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów wyznaczono w oparciu o wyniki badania JAVELIN Bladder 100 (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 5.7, rozdz. 6.2 i rozdz. 6.3):

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym (Zgon) wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu.

Wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS), w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (tj. krzywe z najmniejszą wartością kryteriów AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz, ang. *Bayesian Information Criterion*) przy założeniu spełnienia kryteriów oceny dopasowania wizualnego) do krzywych Kaplana-Meiera z badania JAVELIN Bladder 100: dla parametru OS najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną była

krzywa Gompertza w okresie do 8 tygodnia oraz krzywa Weibulla w ramieniu AWE i krzywa log-normalna w ramieniu BSC w okresie od 8 tygodnia (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6.2 i rozdz. 6.3). Inne parametryczne funkcje przeżycia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano również korektę połowy cyklu (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 5.5).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych dotyczących skuteczności AWE jest badanie JAVELIN Bladder 100, w którym porównywano stosowanie wnioskowanej terapii z BSC w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek

przyczyny. Wyniki badania wskazują na IS różnicę między badanymi grupami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji ITT: mediana OS w ramieniu AWE wyniosła 21,4 mies. natomiast w ramieniu BSC 14,3 mies. (HR=0,69 (0,56; 0,86), p=0,001).

Szczegółowe wyniki badania JAVELIN Bladder 100 przedstawiono w rozdz. 4.2 niniejszej AWA. Należy przy tym wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.1.4.) stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 8):

- koszty awelumabu;
- koszty podania;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia po progresji choroby;
- koszty opieki paliatywnej.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Bavencio będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1223.0, Awelumab” – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Koszty produktu leczniczego Bavencio

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	Wariant bez RSS				
	█	█	█	█	█
	Wariant z RSS*				
			█		█

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

*
█
█

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów BSC określonego w badaniu JAVELIN Bladder 100 jako postępowanie obejmujące: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. *nutritional support*), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian, na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.58.2021.BK.2). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że ww. koszt jest kosztem nieróżnicującym.

Koszt podania leków – zarówno AWE, jak i leków stosowanych po progresji choroby – przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 136/2021/DGL, jako koszt świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (486,72 zł) dla leków podawanych dożylnie stosowanych w ramach PL oraz na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 91/2021/DGL, jako koszt świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (389,92 zł) dla leków podawanych dożylnie stosowanych poza PL. W analizie przyjęto, że w przypadku leków podawanych doustnie, nie są naliczane dodatkowe koszty ich podania. Szczegóły: rozdz. 8.2 AE wnioskodawcy.

Roczny koszt monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia AWE w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto jako koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” na podst. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 136/2021/DGL (2 758,08 zł rocznie, 52,86 zł tygodniowo), ze względu na zbliżony zakres diagnostyki w obu programach lekowych. Szczegóły: rozdz. 8.3 AE wnioskodawcy.

W ramach diagnostyki i monitorowania leczenia po zakończeniu leczenia AWE, a także w ramieniu BSC, u pacjentów *realizowana jest standardowa wizyta kontrolna raz na 3 miesiące, wizyta specjalistyczna raz na*

6 miesięcy oraz badanie tomografii komputerowej również co 3 miesiące. Następnie w momencie stwierdzenia progresji choroby, model ekonomiczny zakłada naliczenie jednorazowych kosztów związanych z oceną chorego i podjęciem decyzji co do dalszego postępowania. Ponieważ postępowanie z chorym obejmuje rozszerzoną diagnostykę i prawdopodobnie konieczna jest realizacja wielu dodatkowych świadczeń, z braku dokładnych danych przyjęto, że koszty te w analizie może przybliżyć opisana wcześniej wysokość ryczałtu diagnostycznego w programie lekowym, tym razem ponoszona jednorazowo (dla uproszczenia cały ten koszt naliczono w jednym cyklu modelu, w obu ramionach modelu). Przyjęto, że na etapie progresji choroby wszyscy chorzy mają realizowane comiesięczne wizyty kontrolne u onkologa wraz z badaniem TK oraz wizyty specjalistyczne co 3 miesiące. Koszt standardowej wizyty kontrolnej w poradni onkologicznej przyjęto na poziomie świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (DSZO 129/2021), wycenionego na 44,00 zł, natomiast wizyty specjalistycznej na poziomie świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (DSZO 129/2021), wycenionej na 75,00 zł. W przypadku tomografii komputerowej do jej rozliczenia wykorzystano świadczenie „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego” (DSOZ 182/2019). (AE wnioskodawcy: rozdz. 8.4)

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w przynajmniej jednej grupie w badaniu JAVELIN Bladder 100 lub łącznie w obu z nich, tj. koszty infekcji układu moczowego, podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej, niedokrwistości, niedoboru sodu, podwyższonego poziomu lipazy oraz podwyższonego poziomu amylazy. W przypadku konieczności hospitalizacji pacjenta, jej koszt przyjęto na podstawie kosztu odpowiedniej jednorodnej grupy pacjentów, opublikowanego przez NFZ w portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. Na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6.4) wyznaczono średni koszt wynoszący 263,79 zł w ramieniu AWE oraz 164,74 zł w ramieniu BSC, który naliczany był jednorazowo w pierwszym cyklu modelu (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 8.6).

Koszty leczenia po progresji obejmowały koszty substancji czynnych, stosowanych w badaniu JAVELIN Bladder 100 i równocześnie refundowanych w Polsce, tj. cisplatyny, karboplatyny, gemcytabiny, docetakselu, paklitakselu i pemetreksedu, a także koszt monitorowania chemioterapii. Koszty substancji czynnych przyjęto na podstawie Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. oraz standardowego ich dawkowania, natomiast koszt monitorowania chemioterapii stanowi koszt świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 91/2021/DGL (270,40 zł miesięcznie). Uwzględniając częstość stosowania po progresji poszczególnych substancji czynnych oszacowano, że średni koszt leczenia po progresji choroby wynosi 6 633,07 zł w ramieniu AWE oraz 6 178,86 zł w ramieniu BSC (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 8.6).

Koszty opieki paliatywnej przyjęto na podstawie Analizy Ekonomicznej dla produktu leczniczego Kisqali z 2017 r., uwzględniając skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” za lata 2018-2020 (110,3%). Przyjęty w analizie koszt wyniósł 13 941,89 zł i jest naliczany jednorazowo w momencie zgonu pacjenta (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 8.7).

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania JAVELIN Bladder 100. Dane dotyczące jakości życia gromadzono w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L, a następnie konwertowano na format EQ-5D-3L zgodnie z zaleceniami NICE. W podstawowym wariantcie analizy wykorzystano model 5-stanowy, który zakładał że w stanach modelu („stan wolny od progresji choroby”, „stan po progresji choroby”) wyróżniono podstany uzależnione od czasu do zgonu pacjenta – jako punkt odcięcia przyjęto 30 dni. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.2.).

Tabela 22. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Stan		Wartości użyteczności
Brak progresji	>30 dni do zgonu	■
	≤ 30 dni do zgonu	■
Progresja	>30 dni do zgonu	■
	≤ 30 dni do zgonu	■

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	AWE	BSC
bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		24 762
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,522	1,067
Efekt inkrementalny [QALY]		1,455
ICUR [zł/QALY]		
z RSS		
Koszt leczenia [zł]		24 762
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,522	1,067
Efekt inkrementalny [QALY]		1,455
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie awelumabu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania AWE vs BSC wyniósł [redacted] zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS. Wartości te [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto (CHB) leku, 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, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]. Należy przy tym wskazać, że oszacowana w oparciu o progową CZN cena hurtowa brutto (CHB) wynosi [redacted] – jest [redacted] (szczegóły: rozdz. 3.1.2.1, rozdz. 3.1.2.3).

W związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.**

¹ 166 758 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 35 możliwych scenariuszy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 10.2, rozdz. 12.1), weryfikujących wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- stopy dyskontowe: 0% i 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- wartości użyteczności (granice 95%CI dla oszacowania podstawowego na podst. badania JAVELIN Bladder 100) dla stanów:
 - przed progresją choroby i >30 dni do zgonu
 - przed progresją choroby i ≤30 dni do zgonu
 - progresja choroby i >30 dni do zgonu
 - progresja choroby i ≤30 dni do zgonu
- koszty podania leków (±50% oszacowania podstawowego)
- koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie (±50% oszacowania podstawowego)
- miesięczne koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii (±50% oszacowania podstawowego)
- koszty dalszego leczenia po progresji (±50% oszacowania podstawowego)
- koszty opieki terminalnej (±50% oszacowania podstawowego)
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (±50% oszacowania podstawowego)
- horyzont czasowy analizy: 10 lat i 15 lat;
- przebieg krzywej OS ([redacted])
- [redacted]
- przebieg krzywej PFS (przyjęcie alternatywnego rozkładu)
- źródło danych dla wyznaczenia krzywej PFS (ocena badacza zamiast oceny niezależnej komisji)
- źródło danych dla OS (wyniki dla populacji ITT zamiast wyników dla podgrupy) wraz z brakiem ograniczania krzywej TTD krzywą PFS
- [redacted]
- [redacted]
- uwzględnienie zanikania efektu terapeutycznego po 8 latach od rozpoczęcia leczenia awelumabem (efekt utrzymuje się do 3 lat od zakończenia leczenia przy przyjęciu maksymalnej długości terapii tj. 5 lat)
- dawkowanie awelumabu (dawka zależna od masy ciała zamiast stałego dawkowania)
- alternatywne oszacowanie danych dotyczących użyteczności z badania JAVELIN Bladder 100 (model 3-stanowy zamiast modelu 5-stanowego).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia AWE jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora. W wariancie bez RSS we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości ICUR przekraczają ustawowy próg opłacalności, natomiast w wariancie z RSS ICUR przekracza wartość proggu w 14 z 35 scenariuszy.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie przebiegu krzywej zgodnie z danymi dla populacji ITT ([redacted]) oraz brak uwzględnienia w ramieniu BSC korekty przebiegu krzywej OS o stosowanie inhibitorów PD-L1 ([redacted]), przy czym – jak wskazuje wnioskodawca – *obie korekty uwzględniono w analizie podstawowej, ze względu na warunki refundacyjne w Polsce – kolejno ograniczenie stosowania awelumabu w ramach zaproponowanego programu lekowego (...) oraz brak refundacji inhibitorów PD-L1 w ramach wskazania leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (...). Brak uwzględnienia tych korekt w ramach analizy wrażliwości prowadzi zatem do scenariuszy nieodpowiadających warunkom obowiązującym*

w ramach systemu refundacji w Polsce i należy je traktować wyłącznie informacyjnie – w szczególności dotyczy to korekty w ramieniu kontrolnym, bez której zakłada się stosowanie wysoko skutecznych w tym wskazaniu inhibitorów PD-L1, co ma wpływ na przedłużenie przeżycia całkowitego, bez jednoczesnego naliczenia ich kosztów w ramieniu komparatora (AE wnioskodawcy rozdz. 12.1.2.1).

Z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie stopy dyskontowej równej 0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych () oraz przyjęcie alternatywnego sposobu dawkowania awelumabu (), szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 12.1.

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej AWE w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

Wykresy 1-2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (AWE vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego wariant bez RSS**Wykresy 3-4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (AWE vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego wariant z RSS**

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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	W analizie przyjęto horyzont dożywności (20-letni), natomiast w analizie wrażliwości dodatkowo testowano horyzont 10-letni i 15-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową obejmującą 35 scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:



Jednym z głównym parametrów modelu od którego zależy całkowity koszt w ramieniu wnioskowanej interwencji jest czas trwania terapii podtrzymującej awelumabem.

Dodatkowe ograniczenia:

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy może być również konieczność ekstrapolacji wyników badania JAVELIN Bladder 100 na 20-letni horyzont czasowy – mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniosła ponad 19 mies. w każdej z analizowanych grup (data odcięcia: 21.10.2019 r.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentów po zakończeniu leczenia awelumabem i w ramieniu komparatora:

- Koszty opieki medycznej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii podtrzymującej awelumabem lub w przypadku braku takiego leczenia, opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana, a możliwość i rodzaj dalszego leczenia zależy od bardzo wielu czynników, które trudno byłoby precyzyjnie uwzględnić w modelu farmakoeconomicznym. Z tego względu przyjęte w modelu podejście ma więc charakter upraszczający, np. poprzez jednorazowe naliczenie kosztów dalszych terapii raka urotelialnego. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Oszacowane parametry kosztowe cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób istotny na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej (zob. Rozdział 12.1, str. 93).

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na: wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych, testowaniu powtarzalności otrzymywanych wyników przy identycznych wartościach wejściowych, a także analizie kodu

programu, tj. poprawności wykorzystanych formuł obliczeniowych (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 9.1). Za element walidacji wewnętrznej można uznać także przeprowadzoną analizę wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych *dotyczących zastosowania awelumabu we wskazaniu do leczenia zaawansowanego raka urotelialnego*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację (Peng 2021) oceniającą kosztową użyteczność awelumabu stosowanego w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia w Stanach Zjednoczonych, która wykazała, że terapia AWE jest kosztowo użyteczna przy progu gotowości do zapłaty równym 150 000 \$/QALY – inkrementalne QALY w dożywnym horyzoncie czasowym wyniosło 0,464 (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.1.1).

Walidacja zewnętrzna

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 9.3): *Istotnym elementem walidacji zewnętrznej była przeprowadzona w ramach analizy przeżycia walidacja dopasowanych modeli parametrycznych z długookresowymi badaniami obserwacyjnymi (zob. Rozdział 6.2, str. 35). Nie odnaleziono innych (poza JAVELIN Bladder 100) długookresowych badań dotyczących zastosowania awelumabu w leczeniu raka urotelialnego, dlatego porównanie zgodności wyników modelowania w ramieniu wnioskowanej interwencji z bezpośrednimi dowodami empirycznymi innymi niż badanie RCT nie było możliwe, wykonano natomiast walidację modeli uzyskanych dla ramienia BSC, względem dostępnych danych klinicznych. W wyniku opisanej walidacji dokonano wyboru właściwych modeli parametrycznych, generujących wiarygodne długoterminowe prognozy przeżycia dla wariantu podstawowego niniejszej analizy.*

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie AWE z brakiem aktywnego leczenia – najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC), u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji po leczeniu systemowym pierwszej linii opartym na pochodnych platyny. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Bavencio w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest droższe i skuteczniejsze – ICUR w wariacie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [redacted] zł/QALY i [redacted] zł/QALY. Wartości te [redacted] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 35 możliwych scenariuszy, weryfikujących wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż w obu wariantach (bez/z RSS) terapia AWE jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora. W wariacie bez RSS we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości ICUR przekraczają ustawowy próg opłacalności, natomiast w wariacie z RSS ICUR przekracza wartość progu w 14 z 35 scenariuszy. Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie przebiegu krzywej zgodnie z danymi dla populacji ITT ([redacted]) oraz brak uwzględnienia w ramieniu BSC korekty przebiegu krzywej OS o stosowanie inhibitorów PD-L1 ([redacted]), przy czym – jak wskazuje wnioskodawca – *obie korekty uwzględniono w analizie podstawowej, ze względu na warunki refundacyjne w Polsce – kolejno ograniczenie stosowania awelumabu w ramach zaproponowanego programu lekowego (...) oraz brak refundacji inhibitorów PD-L1 w ramach wskazania leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (...). Brak uwzględnienia tych korekt w ramach analizy wrażliwości prowadzi zatem do scenariuszy nieodpowiadających warunkom obowiązującym w ramach systemu refundacji w Polsce i należy je traktować wyłącznie informacyjnie – w szczególności dotyczy to korekty w ramieniu kontrolnym, bez której zakłada się stosowanie wysoko skutecznych w tym wskazaniu inhibitorów PD-L1, co ma wpływ na przedłużenie przeżycia całkowitego, bez jednoczesnego naliczenia ich kosztów w ramieniu komparatora. Z kolei*

największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie stopy dyskontowej równej 0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych () oraz przyjęcie alternatywnego sposobu dawkowania awelumabu ().

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej AWE, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie *prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją awelumabu (produkt leczniczy Bavencio), stosowanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (okres 1.07.2022 – 30.06.2025).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, w stanie bez progresji (odpowiedź całkowita lub częściowa, lub choroba stabilna) po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH-Pt).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Bavencio w rozważanej populacji docelowej chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, w stanie bez progresji (odpowiedź całkowita lub częściowa, lub choroba stabilna) po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH-Pt) w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Bavencio w rozważanej populacji docelowej chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, w stanie bez progresji (odpowiedź całkowita lub częściowa, lub choroba stabilna) po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH-Pt) w ramach proponowanego programu lekowego w istniejącej grupie limitowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: ceny leku Bavencio, odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego, z historią choroby obejmującą stadia wcześniejsze, odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji choroby po zastosowaniu cisplatyny/karboplatyny w pierwszej linii leczenia systemowego, udziałów awelumabu w scenariuszu nowym oraz kosztów leczenia po progresji choroby. Przetestowano łącznie 9 alternatywnych scenariuszy oraz scenariusze minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. chorzy z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji po leczeniu systemowym pierwszej linii, w stanie sprawności ECOG: 0-1, określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 3.1)

Liczba / odsetek		2022	2023	2024	Źródło
A	liczba chorych z rakiem pęcherza: C67	8 069	8 228	8 388	prognoza na podst. danych KRN ('99-'18)
B	pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza	90%			Bhatt 2012
C		7 262	7 405	7 549	A × B
D	pacjenci z rakiem urotelialnym w lokalizacji innej niż pęcherz	8,9%			Eylert 2013 Bhatt 2012
E		711	725	739	C × D / (1 – D)
F	pacjenci z rakiem urotelialnym ogółem	7 973	8 130	8 288	C + E
G	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego	18,3%			Ma 2020
H		1 458	1 487	1 516	F × G
I	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniach I-III zaawansowania klinicznego	81,7%			Ma 2020
J		6 514	6 643	6 772	F × I
K	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego, z historią choroby obejmującą stadia wcześniejsze	16,9%			Stein 2001
L		1 101	1 122	1 144	J × K
M	pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium IV ogółem	2 559	2 610	2 660	H + L
N	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, otrzymujących leczenie systemowe (chemioterapię)				opinia ekspertów
O					M × N
P	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, otrzymujących cisplatinę w pierwszej linii leczenia systemowego				opinia ekspertów
R					O × P
S	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji choroby po zastosowaniu cisplatiny w pierwszej linii leczenia systemowego	69,0%			van der Maase 2000, Dogliotti 2007, Bellmunt 2012
T					R × S
U	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, otrzymujących karboplatinę w pierwszej linii leczenia systemowego	21,3%			opinia ekspertów
V					O × U
W	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji choroby po zastosowaniu karboplatinę w pierwszej linii leczenia systemowego	69,0%			S
X					V × W
Y	pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium IV, bez progresji po leczeniu systemowym pierwszej linii ogółem				T + X
Z	pacjenci w stanie sprawności ECOG: 0-1	84,7%			Niegisch 2018
Ż	pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji po leczeniu systemowym pierwszej linii, w stanie sprawności ECOG: 0-1 (populacja docelowa)				Y × Z

Biorąc pod uwagę, przesunięcie każdego z lat przyjętego horyzontu czasowego względem lat kalendarzowych uwzględnionych w powyższej tabeli, wnioskodawca dokonał korekty liczby pacjentów w kolejnych latach 3-letniego horyzontu czasowego – liczba pacjentów w populacji docelowej wynosi kolejno: [redacted].

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 4):

- koszty awelumabu;
- koszty BSC;

- koszty podania;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia po progresji choroby;
- koszty opieki paliatywnej.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2.).

Udziały w rynku

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje awelumabu w ocenianym wskazaniu, natomiast udziały w rynku (rozpowszechnienie stosowania) awelumabu w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie opinii 6 ekspertów klinicznych, którzy w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę wskazywali odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, którzy będą leczeni awelumabem w okresie pierwszych dwóch lat refundacji. Jak wskazuje wnioskodawca: *ponieważ wartości minimalne i maksymalne podane przez ekspertów charakteryzowały się znaczącym rozrzutem (3 ekspertów wskazywało niskie udziały awelumabu, a pozostałych 3 wysokie), w wariancie podstawowym analizy przyjęto wartości median, a na potrzeby analizy wrażliwości, dla wyróżnionych dwóch grup ekspertów z odmiennymi przewidywaniami obliczono wartości średnie, przy czym udziały terapii BSC obliczono jako wartości dopełniające do 100%. Ze względu na to, że opinie ekspertów dotyczyły horyzontu 2-letniego, dla trzeciego roku założono przyrost liniowy. Wnioskodawca założył także, że odsetki pacjentów stosujących AWE w każdym roku zostaną osiągnięte na jego końcu (szczegóły: AWB wnioskodawcy rozdz. 3.4.2). Wartości udziałów przyjęte w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.*

Tabela 26. Udziały w rynku (na podst. AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.4.2)

Wariant analizy	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	■	■	■
Analiza wrażliwości – wariant minimalny	■	■	■
Analiza wrażliwości – wariant maksymalny	■	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio (awelumab), spowoduje ■ wydatków płatnika publicznego o ■ odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz ■ w wariancie z RSS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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	■
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 udostępnione przez NFZ, dotyczące liczebności populacji chorych z rozpoznaniem nowotworu dróg moczowych, dotyczą wszystkich pacjentów, natomiast dane wykorzystane przez wnioskodawcę stanowiące punkt wyjścia do oszacowania wielkości populacji docelowej obejmują pacjentów z noworozpoznanym rakiem pęcherza moczowego (na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Deklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw produktu leczniczego Bavencio jest ■.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 11 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. dużym ograniczeniem analizy jest oszacowanie struktury zaawansowania raka urotelialnego wśród nowo diagnozowanych chorych, a także tempa progresji/nawrotu choroby w przypadku pacjentów diagnozowanych w stadiach I-III; powyższa niepewność jest odzwierciedlona w oszacowaniach uzyskanych w wariantach skrajnych, gdzie liczebność w wariantcie minimalnym jest o ok. 30% niższa, niż w wariantcie podstawowym, i aż o 50% wyższa w przypadku wariantu maksymalnego; ponieważ dostępne dane polskie odnośnie tego parametru są obarczone dużą niepewnością, wydaje się, że przyjęte w wariantcie podstawowym źródła są wystarczająco wiarygodne (m.in. badanie Ma 2020 opisujące populację amerykańską liczącą prawie 60 tys. osób), a z kolei te wykorzystane w wariantach skrajnych sprawiają wrażenie raczej mało prawdopodobnych w warunkach polskiej praktyki klinicznej;
2. kolejnym ograniczeniem analizy jest estymacja udziałów docelowych terapii podtrzymującej awelumabem – oszacowania eksperckie tego parametru pokazują znaczący rozrzut odsetków w pierwszym i drugim roku, co powoduje wysoką zmienność wyników analizy przy założeniu wartości skrajnych; niemniej jednak wartość mediany została obliczona na podstawie odpowiedzi aż 6 ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii i urologii, a w analizie wrażliwości zbadano warianty skrajne, polegające na przyjęciu średnich wartości oszacowanych dla 2 wyróżniających się grup ekspertów, podających rozbieżne prognozy dotyczące udziałów rynkowych awelumabu;
3. wydaje się, że ze względu na dość długi okres leczenia awelumabem we wnioskowanym wskazaniu (nawet kilka lat, przy średniej 0,86 roku), horyzont analizy wpływu na budżet mógłby być dłuższy; jednakże biorąc pod uwagę, iż w zakresie raka urotelialnego awelumab stanowi pierwszą dostępną terapię innowacyjną, trudno jest określić możliwy punkt równowagi i wysycenie populacji docelowej (...).

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 11 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 7.2 i rozdz. 7.3), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- cena leku Bavencio ($\pm 10\%$);
- odsetek pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego, z historią choroby obejmującą stadia wcześniejsze (wart. alternatywna na podst. Madersbacher 2003);
- odsetek pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji choroby po zastosowaniu cisplatyny/karboplatyny w pierwszej linii leczenia systemowego (min. i maks. na podst. Niegisch 2018 i Laurent 2016);
- udziały awelumabu w scenariuszu nowym (min. i maks. na podst. opinii ekspertów);
- koszty leczenia po progresji (min. i maks., tj. $\pm 50\%$).

Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie skrajnych wartości udziałów awelumabu – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od ok. -61-71% (min. wart. udziałów) do

ok. +84-100% (maks. wart. udziałów) rocznie w obu wariantach, tj. bez/z RSS (szczegóły: AWB wnioskodawcy rozdz. 7.3).

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne wartości odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego – w wariantach minimalnym 6,9% na podst. Andreassen 2016, w wariantach maksymalnym 38,2% na podst. Map Potrzeb Zdrowotnych (dane za 2012 r.). Tym samym zmianie ulega również wartość odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniach I-III zaawansowania klinicznego – wariant minimalny: 93,1%; wariant maksymalny: 61,8%. Pozostałe założenia dotyczące kolejnych etapów szacowania wielkości populacji docelowej pozostają bez zmian (patrz: rozdz. 6.1.2). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (AWB wnioskodawcy rozdz. 3.1) wielkość populacji docelowej w wariantach minimalnym wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariantach maksymalnym kolejno [redacted] pacjentów. Wyniki analizy w wariantach minimalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted], w wariantach maksymalnym natomiast – [redacted]. Szczegółowe wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantach minimalnym i maksymalnym (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio o [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantach bez RSS oraz [redacted] w wariantach z RSS. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted] pacjentów kolejno w I., II. i III. roku przyjętego horyzontu czasowego (przy uwzględnieniu zakładanych udziałów w rynku w PL leczonych będzie: 201, 462, 589 kolejno w I., II. i III. roku).

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 11 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie skrajnych wartości udziałów awelumabu – zakres zmienności

wyników AWB wnioskodawcy wynosi od ok. -61-71% (min. wart. udziałów) do ok. +84-100% (maks. wart. udziałów) rocznie w obu wariantach, tj. bez/z RSS.

Wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted], w wariantach minimalnym i maksymalnym natomiast – [redacted]. W każdym z powyższych wariantów przyjęto skrajną wartość odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego – w wariantach minimalnym 6,9% na podst. Andreassen 2016, w wariantach maksymalnych 38,2% na podst. Map Potrzeb Zdrowotnych. Tym samym zmianie ulega również wartość odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniach I-III zaawansowania klinicznego – wariant minimalny: 93,1%; wariant maksymalny: 61,8%. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym kolejno [redacted] pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie [] oszczędności rocznie. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane koszty finansowania produktu leczniczego Bavencio poniesione przez płatnika publicznego w każdym roku, przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Suma oszczędności osiągniętych w 3-letnim okresie (tj. []) pozwoli również na pokrycie łącznych prognozowanych wydatków płatnika w wariantcie bez RSS. Prognozowane oszczędności nie są jednak wystarczające na pokrycie kosztów leku Bavencio w scenariuszu maksymalnym przy braku RSS (patrz: rozdz. 6.3.2.).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz zgłosił następujące uwagi:

- *Uważam, że rozpoznania C61 oraz C68 należy wykreślić z tytułu programu.*
- Kryteria kwalifikacji do programu:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- Badania przy kwalifikacji do programu:

➤ [Redacted text]

Ekspert kliniczny dr hab. n. med. Jakub Kucharz zgłosił uwagę dotyczącą kryteriów kwalifikacji do programu:

[Redacted text]

[Redacted text]

Ekspert kliniczny dr n. med. Piotr Tomczak zgłosił uwagę dotyczącą kryteriów kwalifikacji do programu:

[Redacted text] oraz
zapropował zapis dotyczący monitorowania leczenia:

[Redacted text]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Bavencio (awelumab) we wskazaniu leczenie 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 11.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Bavencio, avelumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 3 rekomendacje warunkowe (pozytywna/negatywna warunkowa), w których podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów oraz brak alternatywnych terapii (poza BSC). Agencja NICE jest w trakcie oceny wniosku (spodziewany termin oceny: kwiecień 2022 r.), zaś agencja AWMSG odstąpiła od oceny, oczekując na decyzję NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Bavencio (awelumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021	leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym (rakiem pęcherza moczowego)	Rekomendacja: pozytywna Po dokładnym rozważeniu, SMC zaakceptowało awelumab do leczenia osób dorosłych z zaawansowanym rakiem urotelialnym (rakiem pęcherza moczowego) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące (kontynuacja leczenia w celu utrzymania kontroli nad rakiem) u pacjentów, u których nowotwór zareagował na chemioterapię opartą na platynie (standardowe leczenie raka). SMC uwzględniło poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną, która poprawia opłacalność awelumabu oraz elastyczne podejście w ocenie, ponieważ wniosek dotyczy rzadkiego schorzenia, w którym oczekiwana długość życia pacjentów przy obecnie dostępnych metodach leczenia jest krótsza niż trzy lata.
HAS 2021	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których choroba nie uległa progresji po chemioterapii opartej na platynie	Rekomendacja: pozytywna Komisja uważa, że Bavencio stosowany w monoterapii zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w porównaniu z BSC w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których choroba nie uległa progresji po chemioterapii opartej na platynie. Uznano, że korzyści (istotnie klinicznie dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz znaczna potrzeba medyczna, związana z brakiem alternatywnej terapii w tym wskazaniu) przeważają nad ograniczeniami (występowaniem zdarzeń niepożądanych 3 stopnia u co drugiego pacjenta, reakcjami na wlew, toksycznością immunologiczną oraz brakiem wykazanego wpływu na jakość życia).
G-BA 2021	leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	Rekomendacja: pozytywna W ocenie G-BA stosowanie AWE w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu u dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC), u których nie doszło do progresji choroby po chemioterapii opartej na platynie, wykazuje dodatkowe korzyści w porównaniu do BSC.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021	w leczeniu podtrzymującym miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego u pacjentów, u których choroba nie uległa progresji po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>PBAC uznał, że awelumab zapewnia niektórym pacjentom znaczną poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC). Pozytywna rekomendacja opiera się m.in. na ocenie możliwości doprowadzenia efektywności kosztowej AWE za pomocą porozumienia o podziale ryzyka.</p>
CADTH 2021	w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC), u których choroba nie uległa progresji po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu opartej na związkach platyny	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Komisja warunkowo rekomenduje refundację AWE+BSC w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których choroba nie uległa progresji po leczeniu pierwszego rzutu chemioterapią opartą o związki platyny, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, • poprawa warunków wpływu na budżet. <p>W przekonaniu Komisji stosowanie awelumabu zapobiega nawrotom, ułatwia kontrolowanie choroby oraz pomaga utrzymać jakość życia. Jednak podkreślono, że koszt terapii AWE+BSC jest istotnie wyższy niż samo BSC, co wynika z wysokich kosztów AWE.</p>
ZN 2021	leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (rakiem pęcherza moczowego)	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>W ocenie Instytutu leczenie AWE ma wartość dodaną w porównaniu do BSC (wydłużenie czasu przeżycia pacjentów). Ze względu na wysoką cenę leku Instytut zaleca włączenie do refundacji dopiero po negocjacjach cenowych z producentem o obniżenie ceny o co najmniej 30%.</p>
NCPE 2021	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których choroba nie uległa progresji po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu opartej na związkach platyny	<p>Rekomendacja: negatywna warunkowa</p> <p>NCPE nie rekomenduje finansowania awelumabu, chyba że będzie możliwa poprawa efektywności kosztowej.</p> <p>W ocenie NCPE cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu do innych terapii stosowanych w tym schorzeniu.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bavencio jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.11.2021 r., znak PLR.4500.534.2021.20.PBO (data wpływu do AOTMiT 16.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153

w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.12.2021 r., znak OT.4231.58.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4.01.2022 r.

Problem zdrowotny

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

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 węglowodory alifatyczne, akroleina), nadmierne spożycie kawy, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne.

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.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób 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 6 700 osób (5 100 mężczyzn i 1 600 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.

Alternatywne technologie medyczne

W związku z brakiem refundowanych aktywnych technologii medycznych, które mogłyby być zastosowane alternatywnie, wnioskodawca jako komparator wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Wybór ten uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją JAVELIN Bladder 100 porównujące awelumab w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem stosowania wyłącznie BSC w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu JAVELIN Bladder 100 było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dla tego punktu końcowego przeprowadzono również analizę [redacted], co odpowiada populacji wnioskowanej. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej awelumab w połączeniu z BSC względem grupy stosującej wyłącznie BSC w populacji ITT (HR=0,69, 95% CI: 0,56; 0,86; p=0,001), populacji z dodatnim statusem PD-L1 (HR=0,56; 95% CI: 0,40; 0,79; p<0,001) [redacted]

██████████ Nie wykazano różnicy IS w populacji z ujemnym statusem PD-L1, aczkolwiek mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie AWE+BSC niż w grupie BSC. Wykazano również istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji, zarówno w ocenie BIRC, jak i ocenie lokalnej ($p < 0,0001$). Z kolei wyniki oceny jakości życia zostały przedstawione w kontekście punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (z ang. PROs, patient-reported outcomes). Czas do pogorszenia objawów zdefiniowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBSI-DRS-P potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Ogółem, mediana czasu do pogorszenia objawów (zdefiniowanego przez zmianę wyniku podskali DRS-P kwestionariusza FBISI-18) w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO), natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia.

Podkreślenia wymaga fakt, iż badanie JAVELIN Bladder 100 jest randomizowanym badaniem bez zaślepienia, w związku z czym istnieje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej terapii, aczkolwiek brak zaślepienia w przypadku oceny przeżycia całkowitego czy też przeżycia wolnego od progresji może mieć znikomy wpływ na wyniki. Dodatkowo, znaczna część populacji włączona do badania ██████████

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs ≥ 3 stopnia odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. Zarówno TEAEs ogółem, jak i TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC. TEAEs związane z leczeniem odnotowano u 77,3% chorych z grupy AWE+BSC i 1,2% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia odpowiednio u 16,6% vs 0,0% chorych. TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC. Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne AEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie AWE z brakiem aktywnego leczenia – najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC), u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium IV, bez progresji po leczeniu systemowym pierwszej linii opartym na pochodnych platyny. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Bavencio w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest droższe i skuteczniejsze – ICUR w wariacie bez RSS i z RSS wynosi kolejno ██████████ zł/QALY i ██████████ zł/QALY. Wartości te ██████████ progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto (CHB) leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ zł. Oszacowana wartość progowa jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto ██████████. Należy przy tym wskazać, że oszacowana w oparciu o progową CZN cena hurtowa brutto (CHB) wynosi ██████████ – jest ██████████ (szczegóły: rozdz. 3.1.2.1, rozdz. 3.1.2.3).

W związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.**

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 35 możliwych scenariuszy, weryfikujących wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż w obu wariantach (bez/z RSS) terapia AWE jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora. W wariacie bez RSS we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości ICUR przekraczają ustawowy próg opłacalności, natomiast w wariacie z RSS ICUR przekracza wartość progu w 14 z 35 scenariuszy. Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie przebiegu krzywej zgodnie z danymi dla populacji ITT (██████████

() oraz brak uwzględnienia w ramieniu BSC korekty przebiegu krzywej OS o stosowanie inhibitorów PD-L1 (), przy czym – jak wskazuje wnioskodawca – obie korekty uwzględniono w analizie podstawowej, ze względu na warunki refundacyjne w Polsce – kolejno ograniczenie stosowania awelumabu w ramach zaproponowanego programu lekowego (...) oraz brak refundacji inhibitorów PD-L1 w ramach wskazania leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (...). Brak uwzględnienia tych korekt w ramach analizy wrażliwości prowadzi zatem do scenariuszy nieodpowiadających warunkom obowiązującym w ramach systemu refundacji w Polsce i należy je traktować wyłącznie informacyjnie – w szczególności dotyczy to korekty w ramieniu kontrolnym, bez której zakłada się stosowanie wysoko skutecznych w tym wskazaniu inhibitorów PD-L1, co ma wpływ na przedłużenie przeżycia całkowitego, bez jednoczesnego naliczenia ich kosztów w ramieniu komparatora. Z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie stopy dyskontowej równej 0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych () oraz przyjęcie alternatywnego sposobu dawkowania awelumabu ().

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej AWE, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości prognozy opłacalności wyniosło w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio o odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi pacjentów kolejno w I., II. i III. roku przyjętego horyzontu czasowego (przy uwzględnieniu zakładanych udziałów w rynku w PL leczonych będzie: 201, 462, 589 kolejno w I., II. i III. roku).

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 11 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie skrajnych wartości udziałów awelumabu – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od ok. -61-71% (min. wart. udziałów) do ok. +84-100% (maks. wart. udziałów) rocznie w obu wariantach, tj. bez/z RSS.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym natomiast – . W każdym z powyższych wariantów przyjęto skrajną wartość odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniu IV zaawansowania klinicznego – w wariantcie minimalnym 6,9% na podst. Andreassen 2016, w wariantcie maksymalnym 38,2% na podst. Map Potrzeb Zdrowotnych. Tym samym zmianie ulega również wartość odsetka pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego w stopniach I-III zaawansowania klinicznego – wariant minimalny: 93,1%; wariant maksymalny: 61,8%. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariantcie minimalnym wynosi pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariantcie maksymalnym kolejno pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz zgłosił uwagi dotyczące rozpoznań włączonych do programu lekowego (proponuje wykreślenie rozpoznań C61 i C68), kryteriów kwalifikacji do programu () oraz badań przy kwalifikacji do programu ().

Ekspert kliniczny, dr hab. n. med. Jakub Kucharz zgłosił propozycję doprecyzowania podpunktu 3 w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego, z kolei dr n. med. Piotr Tomczak zgłosił propozycję doprecyzowania podpunktu 11.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 3 rekomendacje warunkowe, w których podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów przy zastosowaniu terapii awelumabem oraz brak alternatywnych terapii (poza BSC).

12. 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 33. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>1. Analiza podstawowa 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>a) W analizie nie uwzględniono kosztów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) określonego w badaniu JAVELIN Bladder 100 jako postępowanie obejmujące: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. <i>nutritional support</i>), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian. Alternatywnie nie wykazano, że koszt stosowania BSC to koszt nieróżnicujący.</p>	TAK	-
<p>2. Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia):</p> <p>a) W badaniu włączonym do analizy klinicznej (JAVELIN Bladder 100) analizowano wyniki w różnych subpopulacjach, m.in. u pacjentów z dodatnim i ujemnym statusem PD-L1. Biorąc pod uwagę różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy populacją ITT, a wyżej wymienionymi subpopulacjami w zakresie ocenianych w badaniu punktów końcowych (m.in. przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego), zasadne wydaje się przedstawienie dodatkowych dwóch wariantów analizy ekonomicznej, w których w modelu uwzględnione zostaną efekty zdrowotne dla podgrupy z dodatnim oraz ujemnym statusem PD-L1.</p>	TAK	-
<p>II. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>3. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) W oszacowaniach rocznej liczebności populacji w przyjętym horyzoncie czasowym analizy nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego postawionym przed 2022 rokiem, u których rozpoczęto leczenie. Ze względu na to wysokość kosztów płatnika publicznego oszacowanych jako „aktualne” jest wyższa (rozd. 6 BIA wnioskodawcy) niż koszty oszacowane w scenariuszu istniejącym w I. roku analizy (rozd. 7 BIA wnioskodawcy).</p>	TAK	-
<p>b) Analogicznie do AE, w analizie nie uwzględniono kosztów BSC określonego w badaniu JAVELIN Bladder 100 jako postępowanie obejmujące: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. <i>nutritional support</i>), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian.</p>	TAK	-
<p>4. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia):</p> <p>Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi na rynku, a otrzymane wyniki nie pozwalają na pełną ocenę wpływu objęcia awelumabu refundacją na budżet płatnika publicznego, w związku z czym konieczne jest wydłużenie przyjętego horyzontu czasowego.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- JAVELIN Bladder 100
- Loriot Y, Powles T, Durán MAC, et al. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin On-col* 39, 2021 (suppl 6; abstr 438) DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.438
- Powles T, Petrylak DP, Hoon Park S, et al. MP41-13. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: analysis of clinical and genomic subgroups from the Javelin Bladder 100 trial. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e765-e766. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002062.13>
- Sridhar SS, Powles T, Loriot Y, et al. PD55-01. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma in the Javelin Bladder 100 trial: subgroup analysis by duration of treatment-free interval from end of chemotherapy to start of maintenance. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e997-e997. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002089.01>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG All Wales Medicines Strategy Group, Medicines appraisals, avelumab (Bavencio) <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/avelumab-bavencio2/> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- CADTH 2021 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Reimbursement Reviews, Avelumab (Bavencio) for Urothelial Carcinoma <https://www.cadth.ca/avelumab-bavencio-urothelial-carcinoma-details> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- EAU 2021 Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, ISBN 978-94-92671-13-4
- ESMO 2021 Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Nov 27;S0923-7534(21)04827-4. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012. Epub ahead of print. PMID: 34861372.
- G-BA 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- HAS 2021 Haute Autorité de santé, BAVENCIO - Carcinome urothélial (avelumab) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243896/fr/bavencio-carcinome-urothelial-avelumab (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- NCCN 2021 National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer version 6.2021 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417> (data dostępu: 14.01.2022 r.)
- NCPE 2021 National Centre for Pharmacoeconomics, Avelumab (Bavencio) 1L maintenance urothelial carcinoma. HTA ID: 21001 <https://www.ncpe.ie/drugs/avelumab-bavencio-1l-maintenance-urothelial-carcinoma-hta-id-21001/> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- NICE National Institute for Health and Care Excellence, Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID3735] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10624> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- PBAC 2021 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Avelumab (urothelial carcinoma): Solution concentrate for I.V. infusion 200 mg in 10 mL; Bavencio, <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/avelumab-urothelial-carcinoma-solution-concentrate> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- SITC 2021 Galsky MD, Balar AV, Black PC, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. *J Immunother Cancer.* 2021 Jul;9(7):e002552. doi: 10.1136/jitc-2021-002552. PMID: 34266883; PMCID: PMC8286774.
- SMC 2021 Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, avelumab (Bavencio) <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avelumab-bavencio-full-smc2359/> (data dostępu: 11.01.2022 r.)
- ZN 2021 Zorginstituut Nederland, ACP-advies over avelumab (Bavencio), <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/21/pakketadvies-avelumab-bavencio-bij-de-behandeling-van-blaaskanker> (data dostępu: 11.01.2022 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Bavencio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bavencio (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 26.10.2021 r.)
ORP nr 209/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 209/2019 z dnia 8.07.2019 r. (nr w BIP 128/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6121-128-2019-zlc
Raport nr OT.4331.31.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” (nr w BIP 111/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc
RPA nr 106/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2019 z dnia 4.12.2019 r. (nr w BIP 215/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6305-215-2019-zlc
RPA nr 53/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 11.07.2019 r. (nr w BIP 128/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6121-128-2019-zlc
SRP nr 108/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 2.12.2019 r. (nr w BIP 215/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6305-215-2019-zlc

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Bavencio stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Bavencio zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.58.2021.BK.2
- Zał. 7. Projekt programu lekowego

15.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 34. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniach: C61. Nowotwór złośliwy prostaty; C65. Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66. Nowotwór złośliwy moczowodu; C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C68. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
1012.0, Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
1013.0, Docetaxelum*							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum							
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
1020.0, Gemcitabinum^							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1025.0, Irinotecanum**							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1061,62	1114,70	1114,70	bezpłatny	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	161,59	169,67	169,67	bezpłatny	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	419,75	440,74	440,74	bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	bezpłatny	0
1028.3, Methotrexatum p.o^^							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
1028.2, Methotrexatum inj.^^							
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	bezpłatny	0
Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	bezpłatny	0
1032.0, Paclitaxelum**							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
1042.1, Vinorelbium inj							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
1042.2, Vinorelbium p.o.							
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0

* Dot. wyłącznie C61. Nowotwór złośliwy prostaty;

** Dot. wyłącznie C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;

^ Dot. wyłącznie C61. Nowotwór złośliwy prostaty; C65. Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;

^^ Dot. wyłącznie C66. Nowotwór złośliwy moczowodu; C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;