

# Niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2022



**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

**Zamawiający**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) (NIV) w porównaniu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.

W analizie wykorzystano model Markowa. Model ekonomiczny uwzględniał 3 stany zdrowia: stan wolny od choroby, nawrót choroby i zgon.

W modelu zaimplementowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania klinicznego CheckMate 274 (mediana okresu obserwacji: 25,5 mies. i 22,4 mies. odpowiednio w grupie niwolumabu i placebo) porównującego analizowane terapie u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, w modelu wykorzystano wyniki badania CheckMate 274 dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

### Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych etapów terapii (leczenie operacyjne i radioterapia), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia. Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 274 wyniosła 65,2 lata) odstępiono od szacowania kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętne trwanie życia w Polsce, przyjęty horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

Dane dotyczące kosztów leków przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych

i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analiza objęła dwa warianty, tj. z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS; analiza podstawowa) i bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ). [REDACTED]

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi scenariusz podstawowy, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, a cena hurtowa brutto z uwzględnieniem RSS jest rzeczywistym kosztem ponoszonym przez płatnika (NFZ).

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

[REDACTED]

## Wnioski

Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia o 2 lata w pełnym zdrowiu w porównaniu z obserwacją (placebo). Analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy progu opłacalności równym 175 926 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, tj. chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, oraz brak alternatywnych opcji terapeutycznych w przypadku leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce wskazuje na konieczność podjęcia działań mających na celu poprawę sytuacji chorych w analizowanym wskazaniu i zapewnienie dostępu do nowoczesnej i skutecznej terapii immunologicznej.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych, **terapia niwolumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby. Niwolumab (Opdivo®) posiada**

ugruntowaną pozycję na rynku polskim. Jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach, w tym od stycznia 2021 w innej terapii adjuwantowej, tj. w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ).

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022, ESMO 2022, NCCN 2022), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## Słowa kluczowe

niwolumab, rak urotelialny naciekający błonę mięśniową, leczenie uzupełniające, analiza kosztów-żyteczności

# Spis treści

Streszczenie .....	4
Słowa kluczowe .....	7
Spis treści .....	8
Wykaz skrótów i akronimów .....	10
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>12</b>
<b>3 Strategia analityczna .....</b>	<b>14</b>
<b>4 Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>5 Horyzont czasowy .....</b>	<b>16</b>
<b>6 Technika analityczna .....</b>	<b>17</b>
<b>7 Model .....</b>	<b>18</b>
7.1 Opis modelu .....	18
7.1.1 Struktura modelu .....	18
7.1.2 Przejścia między stanami zdrowia.....	20
7.1.3 Analiza przeżycia .....	22
7.1.4 Populacja.....	36
7.1.5 Tablice trwania życia.....	37
7.1.6 Zdarzenia niepożądane .....	37
7.1.7 Użyteczności stanów zdrowia .....	38
7.1.8 Dalsze leczenie po wystąpieniu nawrotu choroby.....	39
7.2 Dawkowanie .....	41
7.3 Parametry kosztowe .....	42
7.3.1 Koszty zakupu leków .....	43
7.3.2 Koszty podania leków .....	43
7.3.3 Koszty monitorowania leczenia .....	44
7.3.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	44
7.3.5 Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby) .....	46
7.3.6 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) .....	46
7.4 Dyskontowanie.....	47
7.5 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	47
7.6 Walidacja modelu .....	49



7.6.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	49
7.6.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	50
7.7	Analiza wrażliwości .....	50
7.7.1	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	51
7.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	53
7.8	Analiza progowa .....	53
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy z RSS .....</b>	<b>54</b>
8.1	Analiza podstawowa .....	54
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	55
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	56
8.4	Analiza progowa .....	57
<b>9</b>	<b>Wyniki analizy bez RSS .....</b>	<b>58</b>
9.1	Analiza podstawowa .....	58
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	59
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	60
9.4	Analiza progowa .....	61
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>62</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>64</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>67</b>
<b>13</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>68</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>70</b>
14.1	Tablice trwania życia .....	70
14.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	73
14.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	77
14.4	Badanie ankietowe .....	79
14.5	Badanie ankietowe - wyniki.....	81
14.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) .....	82
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>85</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>88</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>89</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CIS	cisplatyna
GEM	gemcytabina
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i> )
KAR	karboplatyna
KM	Kaplana-Meiera
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> ).
MZ	Minister Zdrowia
MVAC	metotreksat + winblastyna + doksorubicyna +cisplatyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) (NIV) w porównaniu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	obserwacja (placebo)
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych</li> <li>użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych</li> <li>koszty: bezpośrednie koszty medyczne</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> <li>koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li> </ul>

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); \*ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz zaawansowanego raka przelyku w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) nie jest obecnie refundowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ).

Tab. 2. Cena leków Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	0,00	2 683,32
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	0,00	6 708,30

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca, zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Opdivo® w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), zwanej dalej ustawą o świadczeniach, nabędzie je w cenach hurtowych brutto nie wyższych niż przedstawione w poniższej tabeli.

[REDAKTED]						
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

### 3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych.

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

## 4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory nie ponosi kosztów leczenia (w tym kosztu leku i jego podania) niwolumabem (wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) i terapiami stosowanym w II linii (większość substancji czynnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leków stosowanych w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 274 w subpopulacji chorych z PD-L1  $\geq$  1% wyniosła 65,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

## 5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie zastosowano dożywni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

Biorąc pod uwagę modelowane przeżycie całkowite dla obu terapii adjuwantowych łączących przeżycie wolne od choroby z badania CheckMate 274 i przeżycia całkowite dla pierwszej linii (1L) przerzutowego raka urotelialnego (ang. *metastatic urothelial carcinoma*, mUC) z zewnętrznych dowodów, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (65,2 lata), 30-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 95 lat wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2020 r. dla mężczyzn wyniosło 71,8 roku, natomiast dla kobiet - 79,7 roku (GUS 2022).



## 6 Technika analityczna

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

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

## 7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego CheckMate 274 w zakresie przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), celem oszacowania wpływu stosowania niwolumabu w porównaniu z placebo na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie CheckMate 274 to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, w którym porównano zastosowanie niwolumabu i placebo w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu.

Analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o wyniki z badania CheckMate 274 w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , dla okresu obserwacji 25,5 mies. i 22,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie niwolumabu i placebo.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania niwolumabu w porównaniu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową.

### 7.1 Opis modelu

Do oceny inkrementalnej efektywności kosztowej niwolumabu w porównaniu z obserwacją u pacjentów po leczeniu operacyjnym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową o wysokim ryzyku nawrotu po radykalnej resekcji wykorzystano model Markowa z 3 stanami zdrowia.

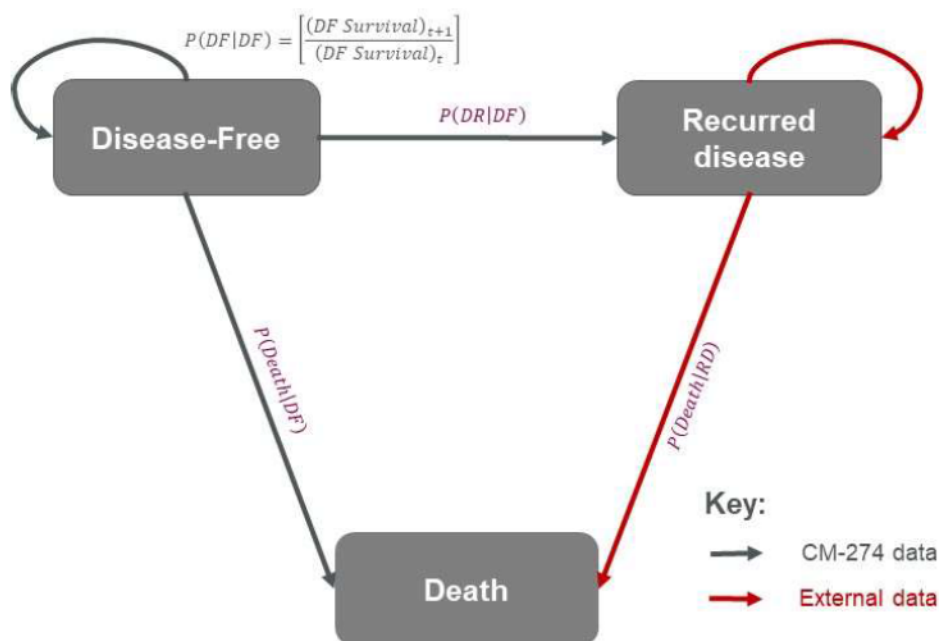
#### 7.1.1 Struktura modelu

Struktura modelu składa się z 3 głównych stanów zdrowia:

- **DF:** stanu wolnego od choroby (ang. *disease-free*);
- **RD:** nawrotu choroby (ang. *recurred disease*) - stan obejmujący pacjentów, u których wystąpił nawrót lokalny (ang. *local recurrence*, LR) lub nawrót odległy (ang. *distant recurrence*, DR);
- **zgonu.**

Na Ryc. 1 przedstawiono strukturę modelu z 3 stanami zdrowia.

Ryc. 1. Struktura modelu Markowa z 3 stanami zdrowia.



Strzałki reprezentują możliwe prawdopodobieństwo przejść w modelu semi-Markowa; zgon jest stanem pochłaniającym.  $P(DF|DF)$  - prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od choroby;  $P(RD|DF)$  - prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wolnego od choroby do stanu nawrotu choroby;  $P(Death|DF)$  - prawdopodobieństwo zgonu w stanie wolnym od progresji. DF - stan wolny od choroby.

Liczebność pacjentów będących w każdym stanie zdrowia modelu zaczerpnięto z procesu Markowa z użyciem prawdopodobieństw przejść opisanych poniżej:

- odsetek pacjentów pozostających w stanie zdrowia wolnym od choroby oszacowano na podstawie przeżycia wolnego od choroby obliczonego przy użyciu danych na poziomie pacjentów (PLD) z badania CheckMate 274 (patrz rozdz. 7.1.2.1);
- prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od choroby oszacowano, obliczając ryzyko opuszczenia stanu wolnego od choroby na podstawie punktu końcowego przeżycie wolne od choroby;
- ryzyko opuszczenia stanu wolnego od choroby rozdzielono dodatkowo na nawrót choroby i zgon w oparciu o obserwowaną całkowitą liczbę pierwszych zdarzeń w badaniu CheckMate 274 (patrz rozdz. 7.1.2.1);
- pacjenci pozostający w stanie wolnym od choroby w 5 roku i kolejnych latach uważani są za wyleczonych, tj. bez ryzyka nawrotu, ale z ryzykiem zgonu modelowanym w oparciu o śmiertelność w ogólnej populacji zaczerpniętej z danych z polskich tabel trwania życia (patrz rozdz. 7.1.3.1);
- prawdopodobieństwo przejścia w stanie nawrotu choroby pochodzi z danych dotyczących przeżycia z zewnętrznych źródeł dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego poprzez zastosowanie rozkładu wykładniczego do danych dla całkowitego przeżycia dla leczenia pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego (patrz rozdz. 7.1.3.4);

Obliczenia prawdopodobieństwa przejść między różnymi stanami zdrowia opisano w rozdz. 7.1.3.

W modelu kosztów-efektywności w stanie zdrowia „nawrót choroby”, oceniany jest rodzaj nawrotu, tj. kombinacja: nawrót lokalny/odległy i nawrót urotelialny/nieurotelialny przy założeniu, że nawrót podlega leczeniu farmakologicznemu (chemioterapii). W modelu rozdzielono koszty lokalnego nawrotu urotelialnego (który może być leczony za pomocą chirurgicznej resekcji lub radioterapii), od innych nawrotów (nieurotelialnych lub odległych), które mogą być leczone farmakologicznie.

Nie rozważano bardziej konwencjonalnego modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM) z 3 stanami zdrowia ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania CheckMate 274. Co więcej, model podzielonego przeżycia wymagałby mocnych założeń dotyczących związku między przeżyciem wolnym od choroby, a przeżyciem wolnym od odległej wznowy i przeżyciem całkowitym, podczas gdy model Markowa charakteryzuje większą jednoznaczność i transparentność w zakresie założeń, przez co oferuje większą elastyczność w zakresie analiz wrażliwości.

## 7.1.2 Przejścia między stanami zdrowia

W 3-stanowym modelu wykorzystanym w niniejszej analizie modelowano przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia: DF, RD i zgon.

### 7.1.2.1 Przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby (DF)

Krzywe DFS informują o prawdopodobieństwie pozostania pacjentów w stanie DF, podczas gdy wszyscy pozostali pacjenci przechodzą ze stanu DF do stanu RD lub zgon. Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) lub innych wskaźników dokładnego czasu zdarzeń zgonu z badania CheckMate 274, przyjęto założenie o podziale przejście ze stanu DF na inne stany zdrowia (RD i zgon). Ponadto w badaniu w CheckMate 274 analizowano czas do nawrotu zdefiniowany jako czas między datą randomizacji, a datą pierwszego nawrotu (lokalny nawrót urotelialny, lokalny nawrót nieurotelialny lub nawrót odległy) lub zgonu z powodu choroby (rak urotelialny), w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Zamiast krzywych Kaplana-Meiera analizowano skumulowaną częstość występowania. W związku z tym pełny podział każdego pojedynczego zdarzenia DFS według nawrotu lub zgonu nie był możliwy. Podział zdarzeń DFS jest jednak dostępny w całym okresie obserwacji (Tab. 4), który wykorzystano do oszacowania przejścia ze stanu zdrowia DF do stanu RD i zgonu.

Przejścia ze stanu DF uzyskuje się zatem z modelowanej krzywej DFS, do której stosuje się względne proporcje zdarzeń (%RD [%LR+%DR] i %zgonu) w celu oszacowania odsetka pacjentów przechodzących do tych stanów zdrowia.

W Tab. 4 przedstawia dane dotyczące liczb pierwszych zdarzeń (nawrotów i zgonów) z krzywych DFS zaobserwowanych w badaniu CheckMate 274 zarówno w grupie niwolumabu, jak i placebo, w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq$ 1% (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem). W analizie podstawowej do oszacowania przejść ze stanu DF wykorzystano rozkład pierwszych zdarzeń na podstawie danych z obu ramiona. Rozkład pierwszych zdarzeń oszacowano przy użyciu metodologii podanej poniżej:

- odsetek nawrotów: obliczany jako całkowita liczba nawrotów w stosunku do wszystkich zdarzeń DFS

$$(\% \text{ z } RD_{CM\ 274}) = \frac{\text{Nawrót (LR lub DR) na podstawie zdarzeń DFS}}{\text{całkowita liczba zdarzeń DFS}} = 92,2\%$$

- odsetek zgonów: obliczany jako zgonów z krzywej DFS w stosunku do wszystkich zdarzeń DFS

$$(\% \text{ zgonów}_{CM-274}) = \frac{\text{zgon na podstawie zdarzeń DFS}}{\text{całkowita liczba zdarzeń DFS}} = 7,8\%$$

Tab. 4. Rozkład pacjentów z przeżycia wolnego od choroby w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% na podstawie badania CheckMate 274.



LR - nawrót lokalny; DR - nawrót odległy.

Rozkład pierwszych zdarzeń specyficzny dla ramion leczenia ma ograniczony wpływ na wyniki, w związku z czym nie został uwzględniony w ramach niniejszej analizy.

Ponadto, przyjęto założenie, że rozkład pierwszych nawracających zdarzeń jest stały do 5 lat, po czym pacjenci nie są już zagrożeni nawrotem, a jedynie narażeni na zgon, zgodnie z założeniem śmiertelności ogólnej.

Założenie stałych odsetków w czasie jest dodatkowo wspierane przez pierwsze zdarzenia nawrotów z danych pochodzących z badania klinicznych po podzieleniu na 6-miesięczne okresy (patrz Tab. 5), połączone z dwóch ramion badania w celu zwiększenia wielkości próby i wiarygodności danych. Dane powyżej 2 lat są ograniczone, z bardzo małą liczbą zdarzeń DFS, które nie są uważane za odpowiednie do informowania o stosowności stałej wagi między nawrotem, a zgonem jako zdarzeń DFS w czasie. Wpływ założenia o stałej wadze jest ponadto zmniejszany z czasem, ponieważ większość zdarzeń DFS miała miejsce w ciągu pierwszych 2 lat, co można obserwować na krzywych KM DFS z badania CheckMate 274. Odsetki 6-miesięczne przedstawione w poniższej dotyczą populacji ITT, ponieważ dane dla subpopulacji PD-L1 $\geq$ 1% są ograniczone.

Tab. 5. Rozkład pacjentów z przeżycia wolnego od choroby w populacji ITT na podstawie badania CheckMate 274.

### 7.1.2.2 Przeżycie w stanie po nawrocie choroby (RD)

W przypadku gdy pacjenci doświadczają nawrotu i przechodzą do stanu „nawrót choroby”, założono, że wystąpienie zgonu jest zależne od wystąpienia nawrotu choroby. Biorąc pod uwagę brak dostępnych danych źródłowych w badaniu CheckMate 274 dla omawianych przejść, do modelowania zdarzeń zgonu po nawrocie wykorzystano dane literaturowe pochodzące z systematycznego przeglądu literatury, w populacji pacjentów w pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego po radykalnej cystektomii.

W stanie RD szacowano przeżycie specyficzne dla każdego przyjętego leczenia po nawrocie choroby, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną (ze względu na przyjęte w analizie leczenie po nawrocie choroby; patrz rozdz. 7.1.8). Każdej krzywej przeżycia specyficznego dla leczenia przypisano następnie wagę lub udział w celu poinformowania o jej wpływie na całkowite przeżycie po nawrocie w modelu. Udział każdego leczenia określono na podstawie opinii ekspertów (patrz rozdz. 7.1.8).

Dane dotyczące przeżycia dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania Bellmunt 2012. W przypadku MVAC przyjęto, że jest on stosowany w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, a jego skuteczność przyjęto na podstawie porównania MVAC vs GEM+CIS. W grupie pacjentów leczonych gemcytabiną w połączeniu z karboplatyną na podstawie badania De Santis 2012. Pomimo prawie w pełni dojrzałych danych dotyczących OS z wykorzystanych badań, konieczna była ekstrapolacja OS w celu dostosowania do horyzontu czasowego badania.

### 7.1.3 Analiza przeżycia

Dane wykorzystane w modelu ekonomicznym pochodzą z badania CheckMate 274. Minimalny okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z PD-L1 $\geq$ 1% dla ostatniej obserwacji wynosił 11,4 miesiąca, z medianą okresu obserwacji na poziomie 25,5 miesiąca i 22,4 miesiąca odpowiednio dla ramienia niwolumabu i placebo. Okres obserwacji w badaniu jest krótszy niż horyzont czasowy w analizie ekonomicznej (dożywotni - 30-letni horyzont czasowy).

W celu oszacowania skumulowanego przeżycia wolnego od choroby w 30-letnim horyzoncie czasowym, dostosowywano parametryczne krzywe przeżycia do danych z poziomu pacjentów z badania CheckMate 274 (subpopulacja chorych z PD-L1  $\geq$ 1%) oraz wykorzystano je do ekstrapolacji przeżycia ponad okres obserwacji w badaniu. Proces dostosowywania parametrycznych krzywych przeżycia do danych z poziomu pacjentów był zgodny z metodologią *Decision Support Unit (DSU) National Institute for Health and Care Excellence (NICE DSU 2020, Latimer 2013)*.

W celu określenia najlepiej dopasowanych krzywych do przeżycia wolnego od choroby w modelu wykorzystano następujący proces:

1. Testowanie założenia o proporcjonalności efektów - ocena wykresów log-skumulowanych ryzyk, log-skumulowanych szans i standaryzowanych normalnych krzywych, w celu określenia, czy dane dla populacji PD-L1 $\geq$ 1% z badania CheckMate 274 wskazują na proporcjonalne efekty; oceny dokonano, testując istotność testu korelacji Grambsch-Therneau między resztami Schoenfelda i funkcją logarytmu czasu oraz poprzez wizualną ocenę, w celu określenia, czy krzywe przeżycia dla ramion niwolumabu i placebo były równoległe;

2. W przypadkach, gdy nie utrzymały się proporcjonalne efekty, dla każdego leczenia rozważano niezależne standardowe parametryczne modele oraz modele oparte na krzywych sklejanych;
3. W obrębie różnych parametrycznych rozkładów przeżycia oceniano dopasowanie według kryterium informacyjnego Akaikiego (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) w celu zidentyfikowania najlepiej dopasowanego modelu przeżycia, gdzie niższe wartości wskazywały na lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych;
4. Końcowy wybór parametrycznego rozkładu przeżycia do użycia w modelu analizy podstawowej opierał się na:
  - a. Uzyskaniu przez najlepiej dopasowane modele przeżycia najniższych wyników AIC i BIC w ramach oceny dopasowania (w porównaniu z danymi KM z badania CheckMate 274);
  - b. Wizualnej ocenie dopasowania modelu (w porównaniu z danymi KM z badania CheckMate 274);
  - c. Porównaniu ryzyka z ekstrapolowanymi modelami oraz ryzyka obserwowanego w badaniu CheckMate 274 pod kątem dalszej selekcji krzywej i zapewnienia zrównania z założeniami wyjściowej śmiertelności (tj. w celu oceny, na ile ryzyko parametrycznych modeli przeżycia pokrywa się z przecięciem/zbliżeniem się do obserwowanych danych ryzyka śmiertelności w 60 miesiącu);
  - d. Klinicznej wiarygodności ekstrapolacji przeżycia z badania CheckMate 274.

Analizę przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania FlexSurv R i modelowano z użyciem funkcji FlexSurvReg. Odsetki pacjentów opuszczających stan zdrowia wolny od choroby w każdym cyklu modelu z 3 stanami zdrowia do 5 roku (tj. podczas okresu obserwacji badania i po jego zakończeniu) opierają się na krzywych dla przeżycia wolnego od choroby. Szacowano różne krzywe przeżycia poprzez dostosowanie standardowych modeli parametrycznych do danych dla przeżycia wolnego od choroby obserwowanych w badaniu CheckMate 274 (patrz rozdz. 7.1.3.1).

W oparciu o analizy przeżycia oszacowano wymienione niżej parametry, które następnie posłużyły jako źródło danych dla przejść między stanami zdrowia:

- przeżycie wolne od choroby (DFS) (patrz rozdz. 7.1.3.1): wykorzystane do oszacowania odsetka pacjentów pozostających w stanie DF (bez żadnego nawrotu i zgonu) dla każdego cyklu modelu;
- przeżycie po nawrocie (ang. *post-recurrence survival*, PRS) dla terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (patrz rozdz. 7.1.3.4): wykorzystane do oszacowania przejść ze stanu „nawrót choroby” do stanu „zgon”.

Dla przeżycia wolnego od choroby rozważano 7 standardowych modeli parametrycznych do ekstrapolacji danych z poziomu pacjentów dla wszystkich pacjentów (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniony gamma). Podejście modelowania i wybór krzywej do analizy podstawowej oparto na opisanych powyżej wytycznych NICE DSU.

W następnych podrozdziałach przedstawiono informacje o modelach przeżycia dla każdego z tych parametrów oraz walidację modeli przeżycia.

### 7.1.3.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS): populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Przeżycie wolne od choroby (DFS) zdefiniowano jako czas pomiędzy datą randomizacji, a datą pierwszego nawrotu (lokalnego urotelialnego, lokalnego nieurotelialnego lub odległego) lub zgonu (z dowolnej przyczyny), w zależności od tego, który stan wystąpi jako pierwszy.

Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby wymaga symulacji przeżycia wolnego od choroby w horyzoncie dożywotnym modelu. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla stanu wolnego od choroby wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia wolnego od choroby do stanu nawrotu choroby oraz zgonu.

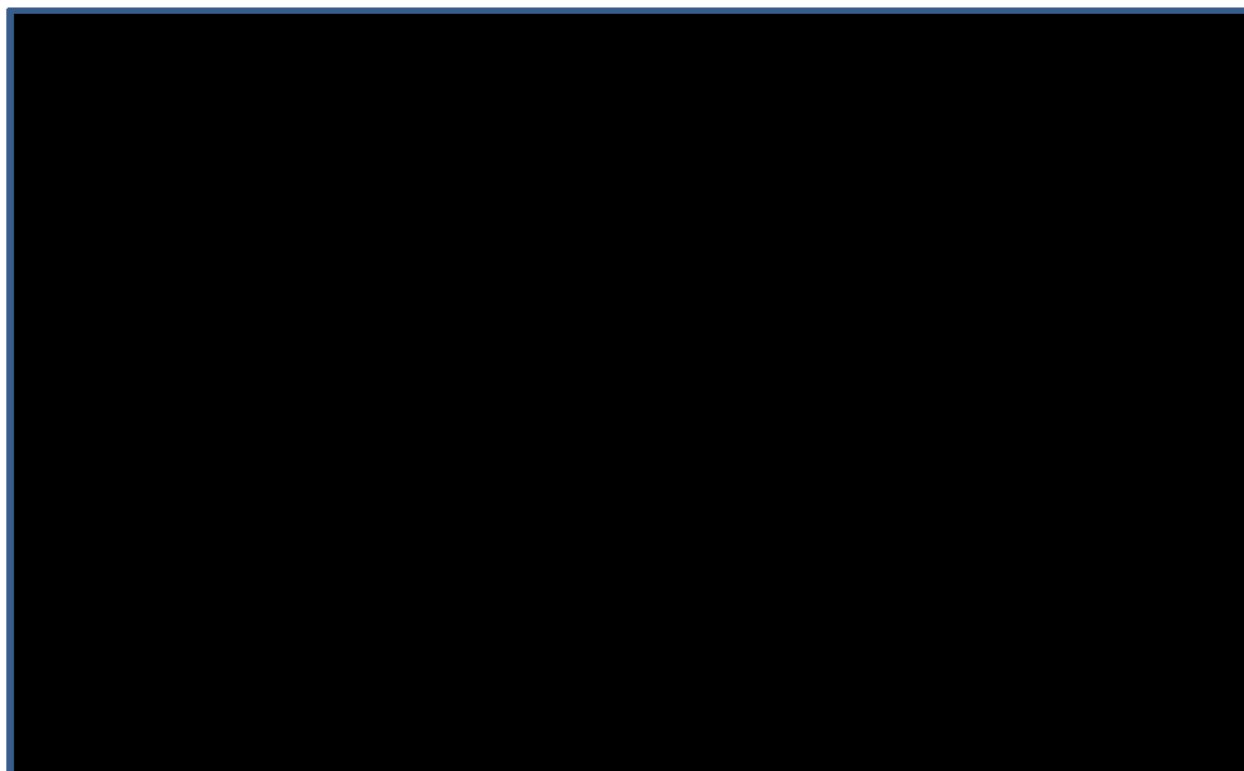
Na Ryc. 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby dla populacji chorych z PD-L1  $\geq$ 1% dla niwolumabu i placebo. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby reprezentuje ostre skoki na krzywych co 3 miesiące do 12 miesięcy, co, ze względu na fakt, że zbiegają się one z ocenami stanu pacjentów w badaniu (co 3 miesiące), można uzasadnić protokołem badania.

Początkowy spadek w obydwu ramionach na wczesnym etapie obserwacji można wyjaśnić protokołem badania: pierwsza ocena guza miała miejsce w 3 miesiącu, w związku z czym skumulowana wznowa w pierwszych 3 miesiącach u pacjentów wysokiego ryzyka lub nieodpowiadających na leczenie została uchwycona w pierwszej ocenie. Spadek jest wyraźniejszy w grupie placebo, co wskazuje, że niwolumab może zapobiegać wczesnemu nawrotowi u pacjentów, którzy w innej sytuacji doświadczyliby wzrostu guza lub zgonu w wyniku choroby.

Splaszczenie krzywych wskazuje na niższe ryzyko wznowy lub zgonu wraz z upływem czasu, w jakim pacjent pozostaje w stanie wolnym od choroby, przy prawie całkowitym splaszczeniu od 2 roku.

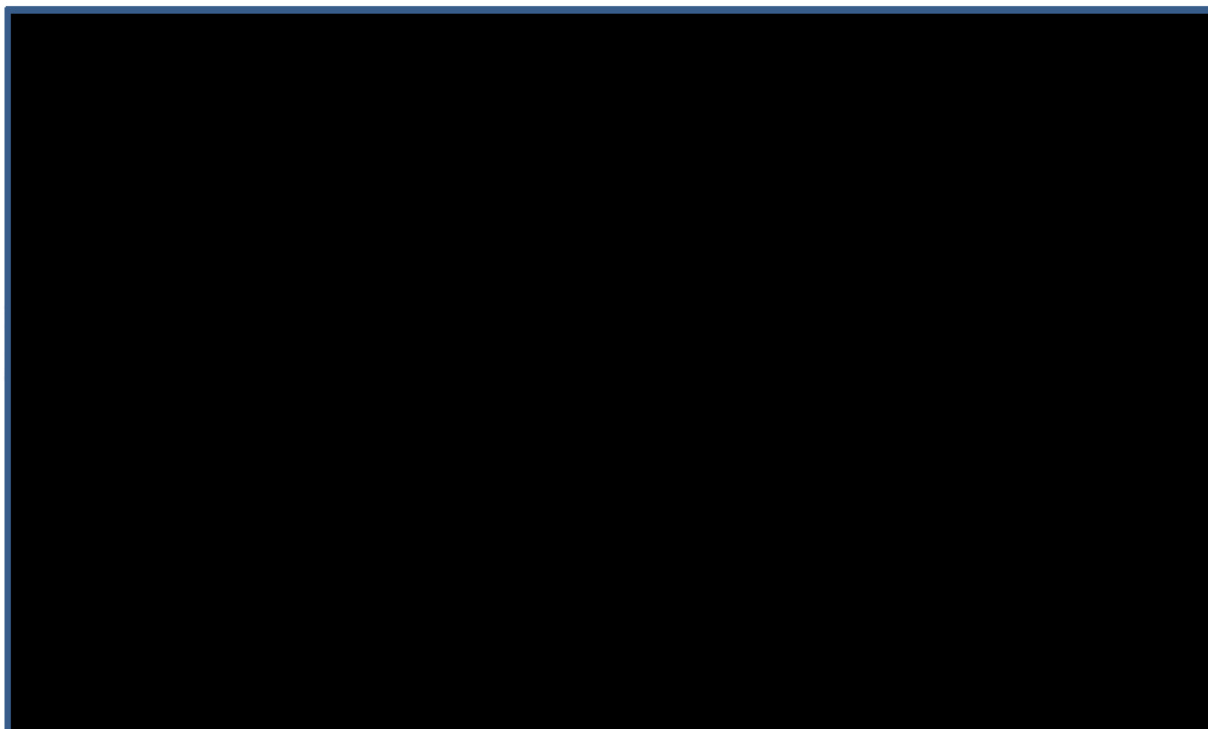


Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1% dla niwolumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania CheckMate 274.



Wizualna ocena wygładzonych podstawowych wykresów ryzyka dla ramion niwolumabu i placebo (Ryc. 3) sugeruje, że przeżycie wolne od choroby dla obu terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia wczesnego, pojedynczego punktu przegięcia korelującego z czasem pierwszej oceny guza oraz ze stabilizacją niskiego ryzyka, co sugeruje możliwą długoterminową remisję (tj. nadmiar ryzyka wynikający z choroby staje się nieistotny dla danych z końcowej części badania). Co więcej, porównanie wykresu wygładzonego ryzyka obu ramion badania CheckMate 274 przeprowadzono w stosunku do ogólnej populacji badania, którą skorygowano zgodnie z rozkładem początkowego wieku oraz płci pacjentów w badaniu CheckMate 274.

Ryc. 3. Wykres wygładzony ryzyka ramion badania CheckMate 274 (populacja PD-L1 $\geq$ 1%) i populacji ogólnej do 5 roku.



CM274 general pop - populacja ogólna w badaniu CM274.

Wygładzone wykresy ryzyka pokazują, że dane z badania przecinają ryzyka śmiertelności ogólnej około 40-50 miesięcy. Dlatego, przeżycie wolne od choroby oszacowano do 5 roku, dopasowując dane z badania za pomocą modeli ekstrapolacyjnych, po którym do predykcji przeżycia wolnego od choroby w dłuższym okresie dla pacjentów uznanych za będących w długoterminowej remisji zastosowano ryzyko dla śmiertelności ogólnej (polskie tablice życia skorygowane o wiek i płeć, dostosowane do populacji badania CheckMate 274).

Niniejszy podrozdział zawiera dane na temat analiz przeżycia dla przeżycia wolnego od choroby oraz dane dotyczące podejścia do ekstrapolacji i modeli rozważanych pod kątem wykorzystania w modelu kosztów-efektywności (zgodnie z wytycznymi NICE).

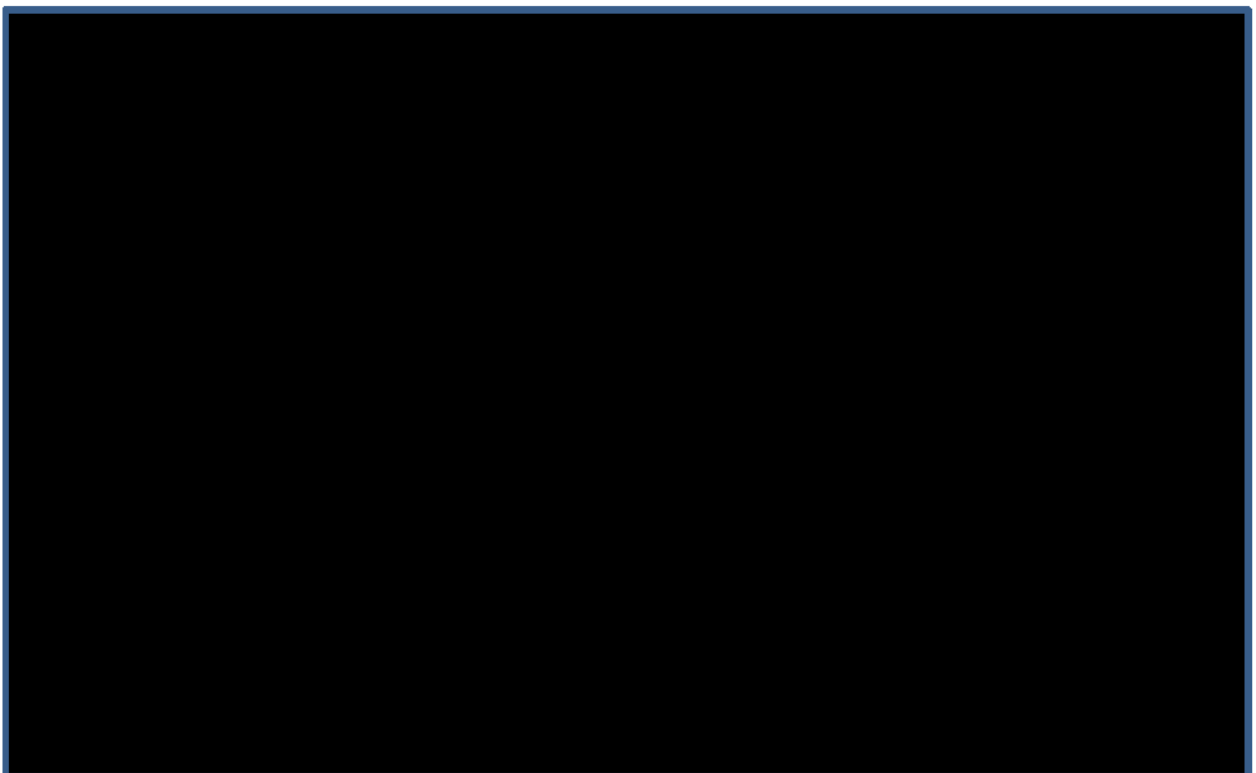
#### **Ocena założenia proporcjonalności ryzyk**

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia w czasie przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego ryzyka od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Skumulowane wykresy ryzyka (Ryc. 4) były równoległe w czasie. W wyniku wizualnej oceny wykresu reszt Schoenfelda (Ryc. 5) wykazano proporcjonalność reprezentującą trend spadkowy w czasie. Na podstawie testu korelacji Grambsch-Therneau między resztami Schoenfelda, a funkcją logarymiczną czasu nie można odrzucić założenia o proporcjonalności ryzyk ( $p=0,25$ ). W takiej sytuacji odpowiedni jest model, w którym leczenie niwolumabem uznane jest za współzmienną (model zależny), dlatego preferowane są zależne modele przeżycia dopasowywane do każdego ramienia badania.

Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 5. Wykres reszt Shoenfelda dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



### 7.1.3.2 Przeżycie wolne od choroby - standardowe modele parametryczne: populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Statystyki dopasowania dla zależnych standardowych krzywych parametrycznych dla niwolumabu, opierające się na danych z badania CheckMate 274, przedstawiono w Tab. 6. Najlepiej statystycznie dopasowane standardowe rozkłady parametryczne stanowią rozkłady: Gompertza i uogólniony gamma, przy wartościach AIC i BIC wszystkich pozostałych standardowych modeli parametrycznych wyższych o minimum 21,87+ niż wartości dla wspomnianych najlepiej dopasowanych modeli.

Tab. 6. Wartości AIC i BIC dla zależnych standardowych modeli parametrycznych.

Rozkład	AIC	Ranga	BIC	Ranga
Uogólniony gamma	██████	█	██████	█
<b>Gompertza</b>	██████	█	██████	█
Log-normalny	██████	█	██████	█
Log-logistyczny	██████	█	██████	█
Weibulla	██████	█	██████	█
Gamma	██████	█	██████	█
Wykładniczy	██████	█	██████	█

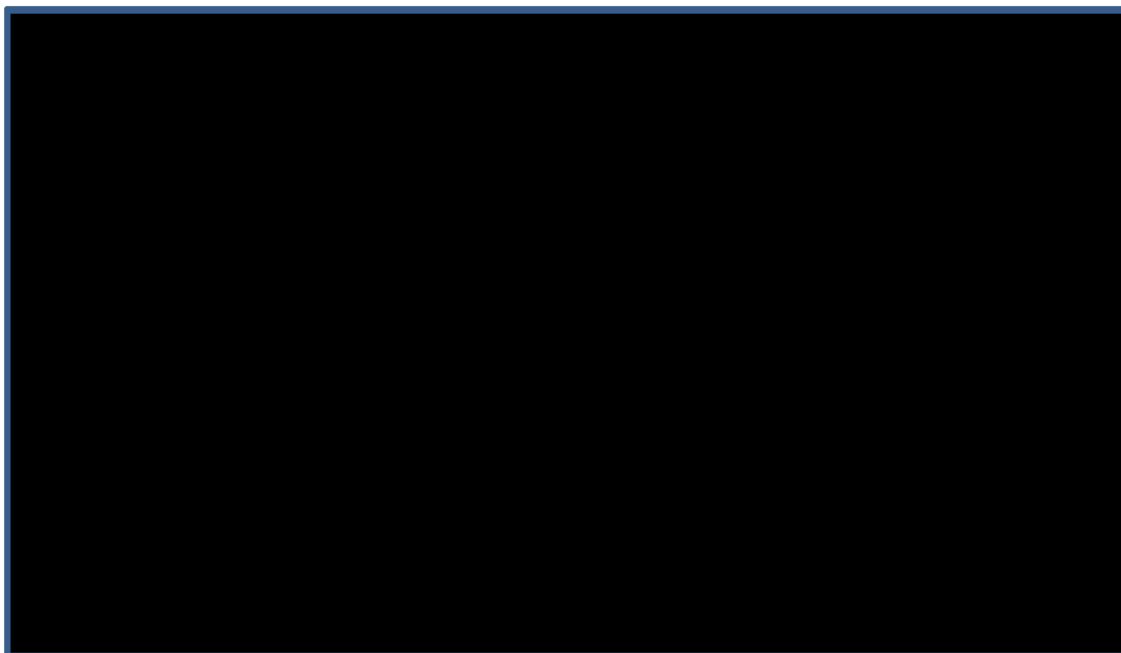
AIC - Kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

Zależne modele parametryczne przy użyciu parametrycznego dopasowywania rozkładów standardowych i ekstrapolacje przedstawiono na Ryc. 6 (okres do 60 miesięcy). Ryzyka dla zależnych parametrycznych modeli ekstrapolacyjnych porównano z obserwowanymi ryzykami i przedstawiono na Ryc. 7.

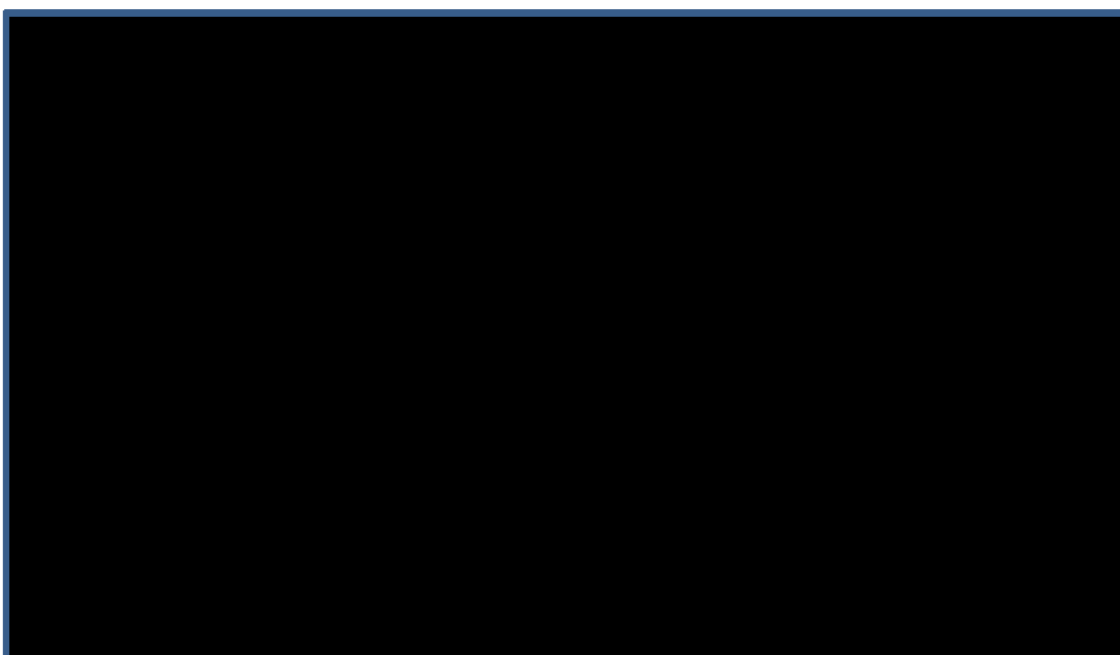
Pomimo najlepszego dopasowania do danych w zakresie AIC i BIC, rozkład uogólniony gamma charakteryzuje się bardzo słabym wizualnym dopasowaniem i nie zapewnia dopasowania do danych Kaplana-Meiera oraz funkcji ryzyka danych obserwowanych w badaniu. W związku z powyższym otrzymane dla rozkładu uogólnionego gamma oszacowania przeżycia wolnego od choroby uważane są za klinicznie niewiarygodne, a model nie był uwzględniony w analizie podstawowej, ani w analizie wrażliwości.

Rozkład Gompertza stanowi jedyny model ekstrapolacyjny o dobrym wizualnym dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera zarówno dla niwolumabu, jak i placebo. Ponadto, rozkład Gompertza jest idealnie dopasowany do wygładzonej funkcji ryzyka, co wskazuje na dobre dopasowanie do danych i reprezentatywność w kontekście ryzyka dla przeżycia wolnego od choroby z badania. Pozostałe krzywe oferowały słabe wizualne dopasowanie, przeszacowując przeżycie wolne od choroby w początkowym okresie i nie doszacowując go w okresie późniejszym. **Z tego powodu zależny model Gompertza wybrano w analizie podstawowej.**

Ryc. 6. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów i ekstrapolacje przeżycia wolnego od choroby - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 7. Ryzyka niezależnych modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



### 7.1.3.3 Przeżycie wolne od choroby - modele oparte na krzywych sklejanych: populacja PD-L1 $\geq$ 1%

Jako alternatywę dla standardowych modeli parametrycznych, do danych dla przeżycia wolnego od choroby dopasowywano modele oparte na krzywych sklejanych w celu lepszego dopasowania i scharakteryzowania złożonych krzywych Kapłana-Meiera z badania oraz funkcji ryzyka. Statystyki dopasowania - AIC i BIC - dla punktu końcowego w postaci przeżycia

wolnego od choroby dla modeli opartych na krzywych sklejących do 2 węzłów przedstawiono w Tab. 7.

Krzywa sklejana szans z 2 węzłami i z 1 węzłem stanowią statystycznie najlepiej dopasowane rozkłady, odpowiednio według AIC i BIC. W odniesieniu do modeli opartych na krzywych sklejących wszystkie modele oferowały lepsze dopasowanie do danych z badania, niż standardowe modele parametryczne według wskaźników dopasowania, co oddają wartości AIC/BIC.

**Tab. 7. Wartości wskaźników statystycznego dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych sklejących dostosowywanych do danych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu.**

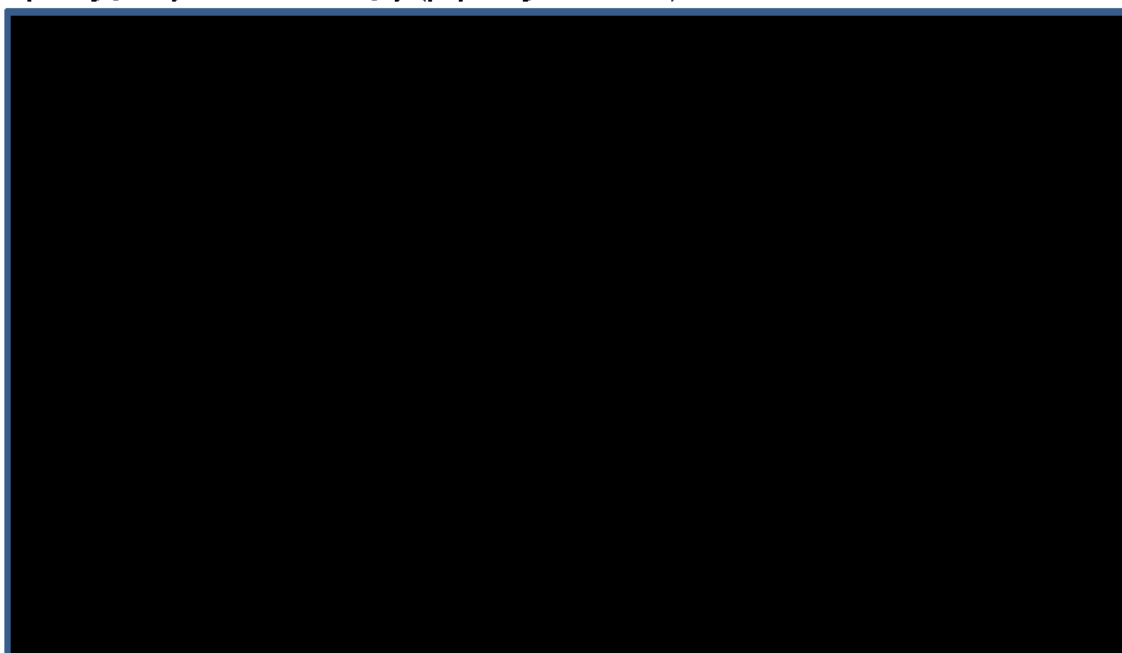
Niezależny model	Ranga AIC	AIC	BIC	Ranga BIC
Krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■
Krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■
Krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■
Krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■

AIC - Kryterium informacyjnego Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

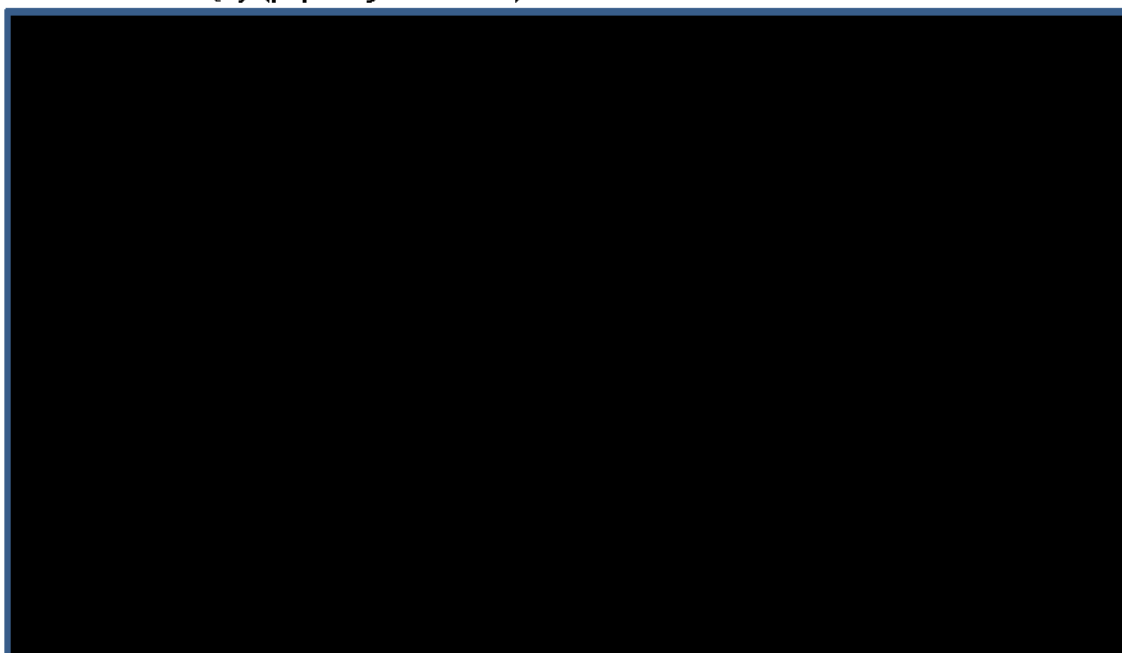
Na Ryc. 8 przedstawiono dopasowanie krzywych sklejących do danych Kaplana-Meiera. Modele oparte na krzywych sklejących wydają się mieć odpowiednie wizualne dopasowanie do danych, z wyjątkiem modelu ryzyka z 2 węzłami, który przeszacowuje przeżycie wolne od choroby dla placebo, a nie doszacowuje go dla niwolumabu w porównaniu z danymi obserwowanymi w badaniu. Na Ryc. 9 przedstawiono wygładzone wykresy ryzyka dla dopasowań modeli opartych na krzywych sklejących dla przeżycia wolnego od choroby i podkreślono trudność modeli opartych na krzywych sklejących w zakresie scharakteryzowania wygładzonego ryzyka obserwowanych danych, zarówno dla wcześniejszego okresu badania, jak i dla ogonów ryzyka przeszacowanych w modelach opartych na krzywych sklejących, w porównaniu z danymi obserwowanymi w badaniu. Co więcej, zgodnie z opinią eksperta, przecięcie nastąpiłoby najpóźniej w 5 roku, natomiast dane z badania klinicznego CheckMate 274 wskazują na jego wystąpienie między 40 a 50 miesiącem.

W związku z powyższym, **jako ekstrapolacyjny model dla niwolumabu i placebo w analizie podstawowej wybrano zależny model Gomperta**, ze względu na jego dobre wizualne dopasowanie wobec krzywych KM oraz dobrą reprezentację wygładzonych ryzyk z badania. Ponadto, ze względu na obawy o nadmierne dopasowanie danych dla subpopulacji pacjentów z PD-L1  $\geq 1\%$  w modelach opartych na krzywych sklejących, w analizie podstawowej preferowano zastosowanie standardowego modelu parametrycznego. Modele oparte na krzywych sklejących, tj. krzywa sklejana szans z 2 węzłami i z 1 węzłem (ze względu na najlepsze dopasowanie zgonie z kryteriami AIC i BIC), uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Ryc. 8. Krzywe sklejane dopasowywane parametrycznie do przeżycia wolnego od choroby wraz z ekstrapolacją danych do 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



Ryc. 9. Ryzyka dopasowywania krzywych sklejanych dla przeżycia wolnego choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%).



#### 7.1.3.4 Przeżycie w stanie nawrotu choroby (RD)

Ze względu na brak danych OS z najdłuższej obserwacji badania CheckMate 274, przeżycie po nawrocie choroby w analizie ekonomicznej zostało przyjęte w oparciu o przedstawione poniżej źródła literaturowe dla 1L przerzutowego raka urotelialnego. Dane literaturowe zostały wybrane na podstawie systematycznego przeglądu literatury badań klinicznych fazy III w 1L mUC, biorąc pod uwagę okres badania, wielkość próby, dojrzałość danych OS i znaczenie dla problemu decyzyjnego.

Jak opisano szczegółowo w rozdz. 7.1.2.2, przeżycie ze stanu zdrowia RD oszacowano dla trzech terapii: gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GME+CIS), gemcytabina w połączeniu karboplatyną (GEM+KAR) oraz metotreksat w połączeniu z winblastyną, doksorubicyną i cisplatyną (MVAC) (ze względu na przyjęte w analizie leczenie po nawrocie choroby; patrz rozdz. 7.1.8).

W przypadku gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną w celu oszacowania przeżycia po nawrocie wybrano badanie Bellmunt 2012, a w przypadku gemcytabiny w połączeniu karboplatyną - badanie De Santis 2012. W przypadku MVAC przyjęto, że jest on stosowany w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, a jego skuteczność przyjęto na podstawie porównania MVAC vs GEM+CIS.

### **Bellmunt 2012 - GEM+CIS**

Publikacja Bellmunt 2012 szczegółowo opisuje wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy III EORTC 30987, w którym badano paklitaxel w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną (P+CIS+GEM) w porównaniu z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GEM+CIS) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym bez wcześniejszego leczenia systemowego. 626 pacjentów w 137 ośrodkach w średnim wieku 61 lat zostało losowo przydzielonych do ramion leczenia P+CIS+GEM (N=312) lub GEM+CIS (N=314). 80,5% pacjentów (n=504) zmarło po medianie obserwacji wynoszącej 4,6 roku. Mediana OS wyniosła 15,8 miesiąca (95% CI: 13,6; 17,5) w ramieniu P+CIS+GEM i 12,7 miesiąca (95% CI: 11,0; 14,4) w ramieniu GEM+CIS. Różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,02; p=0,075]). Mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca w ramieniu P+CIS+GEM w porównaniu z 7,6 miesiąca w ramieniu GEM+CIS (HR=0,87 [95%CI: 0,74; 1,03; p=0,113]).

Biorąc pod uwagę dużą wielkość próby i długi okres obserwacji, z prawie całkowitą dojrzałością danych dotyczących OS, badanie Bellmunt 2012 jest odpowiednie do szacowania PRS.

### **von der Maase 2005 - MVAC**

Badanie von der Maase 2005 to otwarte, randomizowane badanie fazy III z aktywną grupą kontrolą, w którym porównywano długoterminowe przeżycie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną lub metotreksatem/winblastyną/doksorubicyną/cisplatyną (MVAC). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej GEM+CIS (n=203) lub MVAC (n=202). Mediana wieku badanej populacji wyniosła 63 lata, a 79% stanowili mężczyźni. Całkowity czas przeżycia był podobny w obu ramionach badania (HR=1,09 [95%CI: 0,88; 1,34]). Mediana przeżycia wyniosła 14 miesięcy dla GEM+CIS i 15,2 miesiąca dla MVAC.

### **De Santis 2012 - GEM+KAR**

Publikacja De Santis 2012 przedstawia wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego fazy II/III EORTC 30986, dotyczącego leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do stosowania cisplatyny, co oceniono na podstawie wyniku WHO równego 2 lub więcej (n=42, 17,6%) lub zaburzeń czynności nerek ocenianych jako  $30 < \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$  (n=131, 55,0%) lub oba te czynniki (n=65, 27,3%). 238 pacjentów z 29 instytucji w ciągu 7 lat, w średnim wieku 71 lat, zostało losowo przydzielonych do dwóch schematów chemioterapii opartej na karboplatynie, GEM+KAR (n=119) i metotreksat w połączeniu z karboplatyną i winblastyną (M-CAVI) (n=119). Całkowite



przeżycie było pierwszorzędownym punktem końcowym, a PFS i wskaźniki odpowiedzi były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dwoma ramionami leczenia zarówno pod względem OS, jak i PFS w populacji ITT. Mediana OS wyniosła 9,3 miesiąca w ramieniu GEM+KAR i 8,1 miesiąca w ramieniu M-CAVI (HR=0,94 [95%CI: 0,72; 1,22]). Różnica była istotna statystycznie po uwzględnieniu jedynie potwierdzonych odpowiedzi (p=0,01). Mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca w ramieniu GEM+KAR i 4,2 miesiąca w ramieniu M-CAVI (HR=1,04 [95%CI: 0,80; 1,35]). Stwierdzono, że liczba kryteriów, które pacjenci spełniali jako niekwalifikujący się do cisplatyny, ma wpływ na przeżycie - wyższe OS stwierdzono u pacjentów, którzy spełnili tylko jedno kryterium.

Badanie De Santis 2012 było badaniem najwyższej jakości zidentyfikowanym na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny w 1L mUC. Dane są prawie w pełni dojrzałe, a badanie zostało wykorzystane w poprzednich ocenach technologii medycznej (NICE 2018/2021) w podobnym celu, aby uzyskać informacje o karboplatynie w połączeniu z gemcytabiną jako komparatorze.

#### **Wykorzystanie wyników dla 1L mUC do oszacowania PRS**

Po nawrocie prawdopodobieństwo zgonu w modelu stosuje się jako prawdopodobieństwo statyczne w obu ramionach leczenia, przy założeniu, że pacjenci otrzymują albo cisplatynę w połączeniu z gemcytabiną, albo karboplatynę w połączeniu z gemcytabiną. Kluczowa wyjściowa charakterystyka pacjentów w CheckMate 274 i badaniach informujących o przeżyciu po nawrocie jest zachowana, z medianą wieku powyżej 60 lat, a umiejscowienie guza pierwotnego znajduje się głównie w pęcherzu moczowym (patrz poniższa tabela).

**Tab. 8. Porównanie charakterystyk wyjściowych w badaniach informujących o przeżyciach po nawrocie.**

Charakterystyka	CheckMate 274	Bellmunt 2012	De Santis 2012
Wiek, lata, median	■	61	70
Mężczyźni, %	■	81%	76%
Rak urotelialny pęcherza moczowego	■	83%	76%

Przeżycie związane ze stanem zdrowia RD opiera się na analizie przeżycia przeprowadzonej w celu ekstrapolacji danych z badania Bellmunt 2012 oraz De Santis 2012.

**Do ekstrapolacji krzywych wybrano modele wykładnicze.** Szacowane krzywe OS z każdego badania zostały zważone razem w krzywe przeżycia po nawrocie, oddzielnie dla pacjentów, którzy otrzymali leczenie uzupełniające niwolumabem i dla tych, którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego. Rozkład leczenia po wystąpieniu nawrotu został wykorzystany do ważenia krzywych OS 1L mUC tak aby odzwierciedlić przeżycia po nawrocie w modelu, zapewniając pełną adaptację kosztów i przeżycia po nawrocie w celu odzwierciedlenia lokalnej praktyki klinicznej, a także ujednoczenie modelowania kosztów późniejszego leczenia i przeżycia.

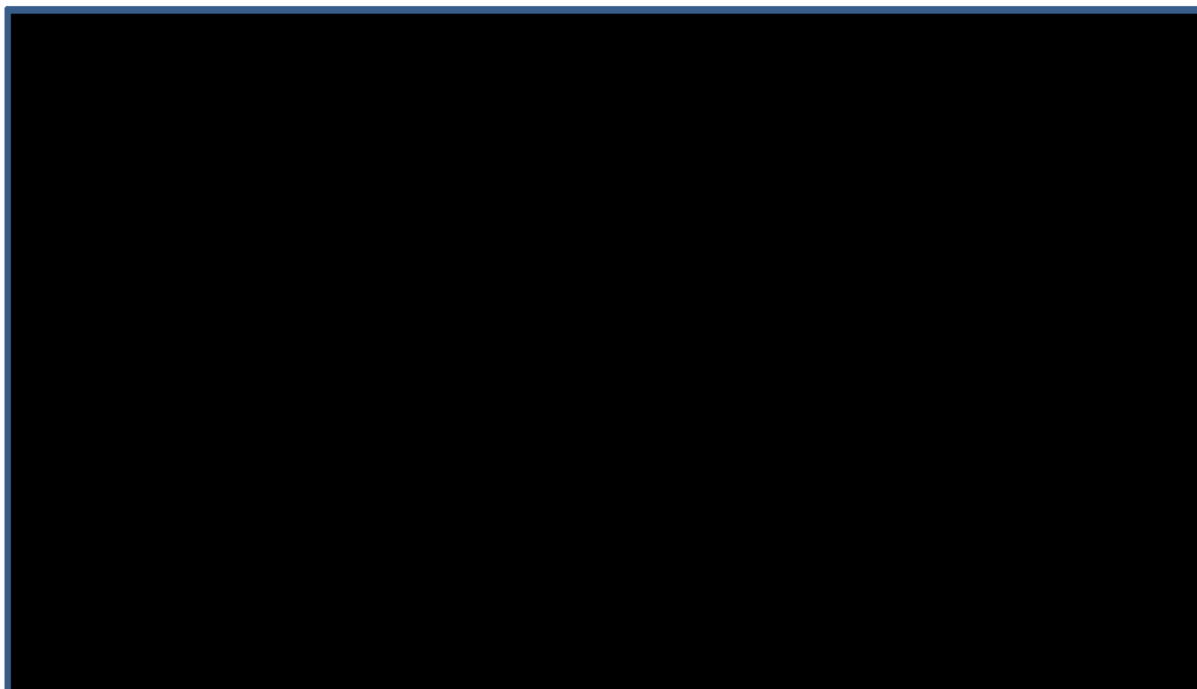
Wybór rozkładu wykładniczego zamiast bardziej złożonych parametrycznych modeli przeżycia nie będzie miał wpływu na wyniki analizy ekonomicznej ze względu na następujące wyniki:

- Zarówno podwojenie jak i zmniejszenie o połowę oszacowanego prawdopodobieństwa przejścia PRS wykazuje ograniczony wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Należy zauważyć, że zmniejszenie o połowę lub podwojenie parametru współczynnika przeżycia dla modelu wykładniczego jest istotną zmianą w analizie. Ze względu na bardzo ograniczony wpływ PRS na model, ma to bardzo mały wpływ na podstawowy wynik analizy i nie jest kluczowym czynnikiem wpływającym na model; w związku z tym ekstremalne zmiany w PRS nie mają istotnego wpływu na model, dlatego nie ma dużej niepewności wynikającej z podejścia przyjętego w analizie.
- Obserwowana mediana przeżycia jest już niska w obu badaniach, tj. Bellmunt 2012 oraz De Santis 2012, w związku z tym PRS ma ograniczony wpływ na wyniki analizy.
- Biorąc pod uwagę ograniczony wpływ na wyniki analizy przez zastosowanie ekstremalnego scenariusza opisanego powyżej (zmniejszenie o połowę lub podwojenie współczynnika wykładniczego) oraz bardzo ograniczoną różnicę w ograniczonym średnim czasie przeżycia przy użyciu innych standardowych modeli parametrycznych dopasowanych do danych 1L mUC w porównaniu z rozkładem przyjętym w analizie podstawowej, jasne jest, że każdy scenariusz wykorzystujący inny model dopasowany do danych dla nawrotu po przeżyciu nie będzie miał istotnego wpływu na wynikowy OS lub wyniki modelu.
- Ponadto wszystkie standardowe parametryczne modele przeżycia dopasowane do danych z publikacji Bellmunt 2012 i De Santis 2012 dają bardzo podobne szacunki średniego przeżycia, co dodatkowo podkreśla ograniczony wpływ wyboru modelu dla PRS w modelu.
- Należy ponadto zauważyć, że całkowite LY w modelu (co jest przewidywanym OS lub przewidywaną długością życia w modelu) zależą od DFS, a nie przeżycia po nawrocie. Prawie wszystkie LY dla ramion niwolumabu i obserwacji (odpowiednio 90% i 85%) w modelu pochodzą od pacjentów w stanie zdrowia DF. W związku z tym zdecydowana większość czasu spędzonego w modelu nie odbywa się po nawrocie, co wyjaśnia ograniczony wpływ tego punktu końcowego na wyniki analizy przy użyciu alternatywnych modeli ekstrapolacji lub ekstremalnych scenariuszy rozkładu wykładniczego w modelu. Biorąc pod uwagę, czas, jaki pacjenci „spędzają” w stanie zdrowia DF, w oparciu o wyniki DFS z badania CheckMate 274 i szeroką akceptację kliniczną, oczekuje się, że pacjenci, którzy nadal są wolni od choroby w wieku 5 lat, są w grupie ryzyka zgonu modelowanego przy użyciu tabel trwania życia.

Na poniższych rycinach przedstawiono w jaki sposób standardowe modele parametryczne pasowały do danych OS dla chemioterapii 1L mUC. Przy słabych wynikach przeżycia dla pacjentów z 1L mUC, wybór standardowego modelu parametrycznego nie ma dużego wpływu na średnie przeżycie (tj. obszar pod krzywą).

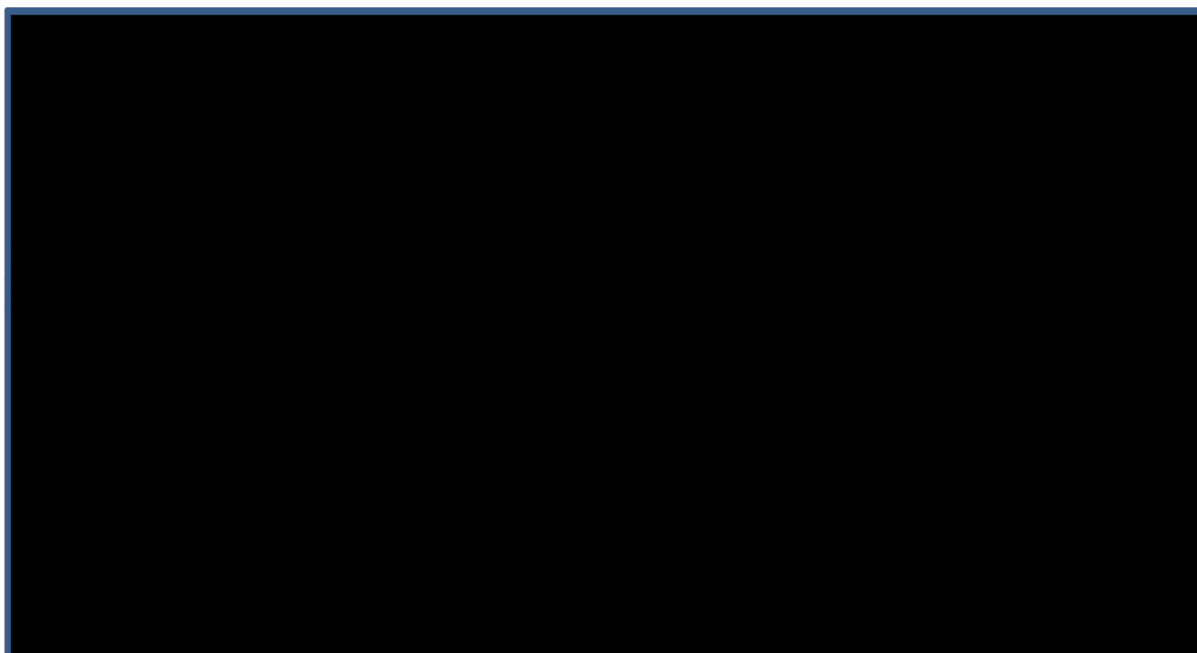
W publikacji Bellmunt 2012 obserwowane ograniczone średnie przeżycie do ostatniej obserwacji (zgonu) na krzywej OS dla cisplatyny w połączeniu z gemcytabiną wyniosło 21,7 miesiąca, w porównaniu z 21,2 miesiąca oszacowanym za pomocą modelu wykładniczego, z odchyleniem tylko 0,5 miesiąca.

**Ryc. 10. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania Bellmunt 2012.**



Podobnie w publikacji De Santis 2012 obserwowane ograniczone średnie przeżycie do ostatniej obserwacji (zdarzenia zgonu) na krzywej OS dla karboplatyny w połączeniu z gemcytabiną wyniosło 12,4 miesiąca, w porównaniu z 12,5 miesiąca oszacowanym przez model wykładniczy, z odchyleniem wynoszącym zaledwie 0,1 miesiąc.

**Ryc. 11. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania De Santis 2012.**



### 7.1.3.5 Czas do przerwania leczenia adjuwantowego

Koszty leczenia, podania i monitorowania w modelu obliczono w oparciu o średnią liczbę dawek w badaniu CheckMate 274. Ze względu na zasadę zatrzymania leczenia w badaniu, wszystkie koszty związane z leczeniem naliczono w ciągu pierwszego roku analizy. W Tab. 9 wykazano, że dane dla czasu trwania leczenia w badaniu CheckMate 274 są niemal dojrzałe, z 1 pacjentem będącym w trakcie leczenia w ramieniu placebo i brakiem pacjentów w trakcie leczenia w ramieniu niwolumabu, zatem dla tego punktu końcowego nie była wymagana ekstrapolacja w modelu.

Tab. 9. Status leczenia dla czasu do przerwania w badaniu CheckMate 274.

Status	Placebo	Niwolumab	Razem
Trwające leczenie	██████	██████	██████
Zakończone leczenie	██████	██████	██████
Przerwane leczenie	██████	██████	██████

### 7.1.3.6 Podsumowanie modeli przeżycia wykorzystanych w modelu

W Tab. 10 podsumowano modele przeżycia wykorzystane w analizie podstawowej jako źródła danych dla przeżycia wolnego od choroby i przeżycia po nawrocie.

Tab. 10. Podsumowanie modeli przeżycia użytych w analizie podstawowej.

Punkt końcowy	Źródło danych	Opis
Przeżycie wolne od choroby	CheckMate 274	Model zależny Gomperta skorygowany ryzykiem śmiertelności ogólnej populacji od 5 roku
Czas trwania leczenia	CheckMate 274	Ekstrapolacja nie była wymagana ze względu na pełną dojrzałość danych z badania
Przeżycie po nawrocie - GEM+CIS	Bellmunt 2012	Rozkład wykładniczy dostosowany do danych dla przeżycia całkowitego z publikacji Bellmunt 2012
Przeżycie po nawrocie - GEM+KAR	De Santis 2012	Rozkład wykładniczy dostosowywany do danych dla przeżycia całkowitego według De Santis 2012

## 7.1.4 Populacja

Populacje docelową w modelu, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji i z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Charakterystyka pacjentów w modelu opiera się na danych z badania klinicznego CheckMate 274. Pacjentów wysokiego ryzyka w badaniu CheckMate 274 zdefiniowano następująco:

- pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z patologicznym stanem ypT2-ypT4a lub ypN+ po neoadjuwantowej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny;
- pacjenci z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z patologicznym stadium ypT2-ypT4a lub ypN+ bez wcześniejszej neoadjuwantowej chemioterapii

z zastosowaniem cisplatyny i niekwalifikujący się do niej lub odmówili adjuwantowej chemioterapii przy użyciu cisplatyny.

W modelu założono, że początkowy wiek pacjentów wynosi 65,2 lat, a stosunek mężczyzn do kobiet 75,5% do 24,5% w oparciu o populację pacjentów obserwowaną w badaniu CheckMate 274 (dane pochodzące z CSR do badania CheckMate 274; dane Wnioskodawcy). Średnią powierzchnię ciała przyjęto na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> zgodnie z charakterystyką pacjentów pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego w badaniach klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartość powierzchni ciała odchyłono o  $\pm 20\%$ .

Tab. 11. Charakterystyka populacji pacjentów w modelu.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	■	CheckMate 274
Kobiety, %	■	
Mężczyźni, %	■	
Powierzchnia masy ciała, m <sup>2</sup>	■	badania kliniczne

### 7.1.5 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2021) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2022). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

### 7.1.6 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$  występujące z częstością  $\geq 2\%$ . Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem zaczerpnięto z badania klinicznego CheckMate 274. Dla ramienia placebo (obserwacji) w analizie nie założono wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych, co stanowi założenie konserwatywne. Odsetki zdarzeń niepożądanych zastosowane w modelu ekonomicznym przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem o częstości występowania  $\geq 2\%$  dla wszystkich leczonych pacjentów z PD-L1  $\geq 1\%$ .

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab	Placebo
Biegunka	■	0%
Zmęczenie	■	0%
Infekcja dróg moczowych	■	0%
Wysypka	■	0%
Zaparcie	■	0%

Koszt i utratę użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowano jako jednorazowy koszt/spadek użyteczności w pierwszym cyklu modelu. Założono, że czas

trwania zdarzeń niepożądanych jest zawarty w ich koszcie oraz spadku QALY zaimplementowanych w modelu.

## 7.1.7 Użyteczności stanów zdrowia

### 7.1.7.1 Wyniki raportowane przez pacjentów

W badaniu CheckMate 274 gromadzono wyniki w zakresie użyteczności raportowane przez pacjentów za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Analizy przeprowadzono w oparciu o określony wcześniej plan analizy statystycznej efektów raportowanych przez pacjentów. Podstawowym celem była identyfikacja średnich wartości EQ-5D-3L do modelu ekonomicznego w zakresie wartości użyteczności przypisanych stanom zdrowia: wolnemu od choroby i nawrotowi choroby. Pacjenci raportowali efekty w badaniu CheckMate 274 przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L, składającego się z 5 wymiarów (poruszanie się, samoobsługa, codzienne aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie), a każdy wymiar z 3 poziomów (brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy). EQ-5D-3L jest systemem opisowym używanym do obliczania indeksu użyteczności o wyniku od -0,594 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 1 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).

Harmonogram oceny EQ-5D-3L w badaniu przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Harmonogram oceny EQ-5D-3L w badaniu CheckMate 274.

Harmonogram oceny EQ-5D-3L	Ocena w trakcie badania	Ocena w trakcie obserwacji	Obserwacja przeżycia
	Cykl 1, dzień 1 W każdym kolejnym cyklu (co 4 tygodnie) przez pierwsze 6 miesięcy. Po tym czasie co 6 tygodni do przerwania badanego leczenia.	Wizyta 1 w okresie obserwacji (~35 dni od ostatniej dawki badanego leku) i wizyta 2 w okresie obserwacji (~80 dni od wizyty 1 w okresie obserwacji).	Co 3 miesiące po 2 wizycie w okresie obserwacji do końca badania - do 5 lat po wstępnej analizie przeżycia wolnego od choroby.

Wartości użyteczności zastosowane w modelu zostały oszacowane na podstawie polskiego zestawu wartości EQ-5D-3L i opisane w poniższym podrozdziale.

### 7.1.7.2 Wartości użyteczności uwzględnione w modelu

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższym podrozdziale, dane z poziomu pacjentów dotyczące użyteczności z badania CheckMate 274 zastosowano do analizy wartości użyteczności stanów zdrowia: wolnego od choroby i nawrotu choroby.

W celu oszacowania średnich wartości EQ-5D-3L dla każdego wymaganego stanu, wykorzystano modele liniowe efektów mieszanych z powtarzanimi pomiarami (ang. *mixed effects repeated measures*, MMRM) z losowymi wyrazami wolnymi do oszacowania wpływu statusu nawrotu i leczenia na zmiany wyników użyteczności stanów zdrowia EQ-5D-3L w stosunku do wartości początkowych. W modelach efektów mieszanych jako metodę szacowania zastosowano ograniczone maksymalne prawdopodobieństwo, a wyrazy wolne włączono jako efekty mieszane w celu uwzględnienia różnic w wyrazie wolnym między

podmiotami. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji w celu uzyskania komponentów wariancji efektów mieszanych. Zmienną zależną modeli MMRM stanowiły zmiany w wartościach użyteczności stanów zdrowia EQ-5D-3L od początku badania poprzez wszystkie wizyty, podczas których dokonywano oceny. Dla każdego stanu zdrowia oszacowano wyniki dla średniej zmiany przy pomocy metody najmniejszych kwadratów (95%CI i wartości p) na podstawie każdego modelu MMRM. Oszacowano i przedstawiono również współczynniki regresji dla współzmiennych włączone w modelach oraz różnice w zakresie średnich zmian liczonych przy pomocy metody najmniejszych kwadratów (95%CI i wartości p) między stanami zdrowia. Całkowite użyteczności wraz z użytecznością stanów zdrowia na podstawie zbiorczych danych dla nawrotu z obu ramion leczenia przedstawiono w Tab. 14. W modelu zastosowano użyteczności specyficzne dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq$ 1% z badania CheckMate 274 (zgodnie z analizowanym wskazaniem), które oszacowano z uwzględnieniem polskiego zestawu wartości EQ-5D-3L (Golicki 2010).

**Tab. 14. Całkowite użyteczności według stanu zdrowia, wagi na podstawie polskiego zestawu wartości EQ-5D (Golicki 2010).**

Stan zdrowia	Całkowita wartość użyteczności (SE)
Wolny od choroby (DF)	██████████
Nawrót choroby (RD)	██████████

SE - błąd standardowy.

Utraty użyteczności przypisane do zdarzeń niepożądanych w modelu przedstawiono w Tab. 15. Ze względu na brak zidentyfikowanych danych w literaturze w zakresie utraty użyteczności w raku urotelialnym naciekającym błonę śluzową, utraty użyteczności pochodzą ze stosownych publikacji. W przypadku braku dostępnych wartości utraty użyteczności we wnioskach oceny technologii medycznych i innej opublikowanej literaturze, założono, że wartość utraty użyteczności wynosi 0.

**Tab. 15. Spadek użyteczności według zdarzenia niepożądanego (zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia z częstością występowania  $\geq$  2%, dla wszystkich terapii włączonych do analizy).**

Zdarzenie niepożądane	Spadek QALY	SE	Źródło
Biegunka	-0,047	-0,016	Nafees 2008
Zmęczenie	-0,073	-0,018	Nafees 2008
Infekcja dróg moczowych	-0,020	-0,002	Gaither 2019
Wysypka	-0,032	-0,012	Nafees 2008
Zaparcie	0,000	0,000	Założenie

QALY - rok życia skorygowany jego jakością; SE - błąd standardowy.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów, tj. zdarzeniom niepożądanym przypisano zerowe wartości utraty użyteczności.

## 7.1.8 Dalsze leczenie po wystąpieniu nawrotu choroby

W stanie po nawrocie leczenia uzupełniającego nivolumabem lub placebo część początkowej randomizowanej kohorty przejdzie do kolejnego leczenia. O proporcji pacjentów otrzymujących kolejne zabiegi informują dane z badania klinicznego. W poniższej tabeli

przedstawiono opcje terapeutyczne uwzględnione w stanie po nawrocie choroby wraz z odsetkami chorych, które przyjęto na podstawie opinii ekspertów (badanie ankietowe patrz rozdz. 14.5), oraz czasem trwania terapii, który przyjęto na podstawie danych literaturowych. Należy zaznaczyć, że leczenie po nawrocie choroby ma niewielki wpływ na końcowe wyniki analizy ekonomicznej.

W modelu nie uwzględniono leczenia podtrzymującego awelumabem dostępnego od listopada 2022 r. w ramach programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (Obwieszczenie MZ). Nie ma wystarczających dowodów, na których można by oprzeć założenia dotyczące awelumab i ocenić, czy jego stosowania może różnić się w zależności od otrzymanej terapii adjuwantowej. Ponadto włączenie awelumabu do modelu ekonomicznego jest trudne metodologicznie, ponieważ jest to terapia podtrzymująca po chemioterapii. W związku z tym nie jest możliwe uwzględnienie stałej skuteczności (w postaci HR w porównaniu z chemioterapią). Powyższe założenie jest spójne z założeniami modelu globalnego.

**Tab. 16. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w stanie po nawrocie choroby.**

Terapia	NIV	PLA	Czas trwania terapii
GEM+CIS	42,5%	40,7%	3,75 mies. (Bellmunt 2012)
GEM+KAR	46,3%	60,6%	3,20 mies. (De Santis 2012)
MVAC	11,3%	8,7%	4,83 mies. (Sternberg 2006)

GEM - gemcytabina; CIS - cisplatyna; KAR - karboplatyna; MVAC - metotreksat + winblastyna + doksorubicyna +cisplatyna.

Oprócz leczenia systemowego po nawrocie choroby, w modelu uwzględniono również leczenie operacyjne i radioterapię w ramach kolejnej linii leczenia w oparciu o odsetki chorych z RD poddawanych operacji i radioterapii na podstawie badania CheckMate 274:

$$\% \text{ pacjentów poddawanych operacji i radioterapii} = \frac{\text{liczba pacjentów poddanych operacji i radioterapii}}{\text{całkowita liczba nawrotów lokalnych na podstawie danych DFS}}$$

Dane z badania CheckMate 274 (dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1%) wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 17. Odsetki pacjentów poddanych operacji i radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia.**

	NIV	PLA
Nawrót - zdarzenia łącznie (n)	■	■
<b>Leczenie operacyjne</b>		
Liczba pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu	■	■
Ważony odsetek pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu	■	■
<b>Radioterapia</b>		
Liczba pacjentów poddanych radioterapii	■	■
Ważony odsetek pacjentów poddanych radioterapii	■	■

W analizie wrażliwości testowano wpływ kosztów leczenia po nawrocie choroby, tj. zarówno kosztów leczenia systemowego, jak i kosztów leczenia operacyjnego i radioterapii.



W wariantcie analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów leczenia po nawrocie choroby, tj. przyjęto zerowy koszt w obu ramionach.

## 7.2 Dawkowanie

### Niwolumab

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. W związku z tym dla niwolumabu przyjęto dawkowanie takie jak w badaniu CheckMate 274, tj. 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut we wlewie dożylnym. Przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do nawrotu choroby lub przerwania leczenia, ale nie dłużej niż rok zgodnie z badaniem CheckMate 274.

### Chemioterapie po nawrocie choroby

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przyjęto, że po nawrocie choroby stosowane są trzy terapie: gemcytabina w połączeniu z cisplatyną, gemcytabina w połączeniu z karboplatyną oraz metotreksat/winblastyna/doksorubicyna/cisplatyna.

Dawkowanie dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania Bellmunt 2012. Cisplatynę podawano w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> co 4 tygodnie, a gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia). Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 3,75 mies. (Bellmunt 2012).

Dawkowanie dla gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną przyjęto na podstawie badania De Santis 2012. Gemcytabinę podawano w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia 21-dniowych cykli (w modelu przyjęto podawanie co 1,5 tygodnia) w połączeniu z karboplatyną (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto dawkę 400 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie. Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 3,20 mies. (De Santis 2012).

W przypadku schematu MVAC dawkowanie dla poszczególnych substancji czynnych przyjęto na podstawie badania Sternberg 2006: metotreksat w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1., 15. i 22. dniu każdego 28-dniowego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia), winblastyna w dawce 3 mg/m<sup>2</sup> w 2., 15. i 22. dniu każdego cyklu (w modelu przyjęto podawanie co 1,3 tygodnia), doksorubicyna i cisplatyna w dawce odpowiednio 30 i 70 mg/m<sup>2</sup> w 2. dniu cyklu. Czas trwania leczenia przyjęto na poziomie 4,83 mies. (Sternberg 2006).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu ekonomicznym.

Tab. 18. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
NIV	niwolumab	240 mg	co 2 tyg.	CheckMate 274
GEM+CIS	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	Bellmunt 2012
	cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	
GEM+KAR	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	co 1,5 tyg.	De Santis 2012

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
	karboplatyna	400 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
MVAC	metotreksat	30 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	Sternberg 2006
	winblastyna	3 mg/m <sup>2</sup>	co 1,3 tyg.	
	dokсорubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	
	cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	co 4 tyg.	

Wartość powierzchni ciała pacjentów przyjęte w obliczeniu dawek leków przedstawiono w charakterystyce populacji w rozdz. 7.1.4.

## 7.3 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby) i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 274 wyniosła 65,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba z wysokim ryzykiem nawrotu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - niwolumabu - dane Wnioskodawcy,
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2022 r.; Komunikat DGL);
- koszty procedur medycznych:
  - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.;
  - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.; Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.;
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ z dnia 30 września 2022 r.;
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ z dnia 10 października 2022 r.;
  - świadczenia onkologiczne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 95/2022/DSOZ z dnia 27 lipca 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### 7.3.1 Koszty zakupu leków

67,08 PLN/mg w wariancie analizy bez RSS, koszt gemcytabiny - 0,05 PLN/mg, cisplatyny - 0,48 PLN/mg, karboplatyny - 0,21 PLN/mg, metotreksatu - 0,06 PLN/mg, doksorubicyny - 0,63 PLN/mg. Winblastyna nie jest finansowana ze środków publicznych, w związku z czym koszt substancji przyjęto na poziomie 0,00 PLN/mg.

Koszty zakupu leków są takie same z perspektyw NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab - katalog B, pozostałe leki - katalog C wykazu leków refundowanych).

Tab. 19. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
niwolumab - bez RSS	67,08	67,08
gemcytabina	0,05	0,05
cisplatyna	0,48	0,48
karboplatyna	0,21	0,21
metotreksat	0,06	0,06
doksorubicyna	0,63	0,63
winblastyna	0,00	0,00

### 7.3.2 Koszty podania leków

W modelu ekonomicznym przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu, a podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii - w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r. oraz Zarządzenia Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.

Tab. 20. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00

### 7.3.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla niwolumabu (stosowanego w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, ze względu na brak programu lekowego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową ani żadnego programu lekowego zbliżonego (koszt leczenia w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest najwyższy ze wszystkich programów leków dla niwolumabu w związku z tym jest to założenie konserwatywne niniejszej analizy);
- dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Tab. 21. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	3 927,00	72,56
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,4	1 622,40**	31,09

\*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).

Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych ze stanem zdrowia, tj. ze stanem przed progresją lub po progresji. Przyjęto, że większość badań związanych z kwalifikacją do leczenia, monitorowaniem choroby i leczenia, wykonywanych jest w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

### 7.3.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badanie kliniczne w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  uwzględniono: biegunkę, zmęczenie, infekcję dróg moczowych, wysypkę i zaparcie.

#### Biegunka

Dla biegunki przyjęto, że leczenie odbywa się w ramach specjalistycznych wizyt 1-ego lub 2-ego typu oraz hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: F46 (choroby jamy brzusznej) i K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe). Koszt poszczególnych zdarzeń oszacowano jako średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji.

Tab. 22. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	7,00
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00
5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653	1 653,00

Infekcja dróg moczowych

Dla infekcji dróg moczowych przyjęto, że leczenie odbywa się w ramach specjalistycznej wizyty 2-ego typu lub hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych). Koszt zdarzenia oszacowano jako średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji.

Tab. 23. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	7,00
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	1 417,00

Zmęczenie, wysypka, zaparcie

W przypadku zmęczenia, wysypki i zaparcia przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2022/DSOZ.

Tab. 24. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ , które w modelu naliczane są w pierwszym cyklu.

Tab. 25. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Biegunka	900,50	900,50
Zmęczenie	44,00	44,00
Infekcja dróg moczowych	746,00	746,00
Wysypka	44,00	44,00
Zaparcie	44,00	44,00

### 7.3.5 Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 7.1.8 oprócz leczenia systemowego po nawrocie choroby, w modelu uwzględniono również leczenie operacyjne i radioterapię w ramach kolejnej linii leczenia na podstawie badania CheckMate 274.

#### Leczenie operacyjne

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: L21 (kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki) i L22 (duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka). Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji, które przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ.

Tab. 26. Koszt leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011021	Kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki	19 780	19 780,00
5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	17 949	17 949,00

#### Radioterapia

W przypadku radioterapii przyjęto rozliczenie w ramach dwóch onkologicznych świadczeń kompleksowych, tj. teleradioterapii i hospitalizacji jednodniowej do teleradioterapii. Koszt świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ.

Tab. 27. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	17 468,00
5.52.01.0001556	Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii	176	176,00
	SUMA	17 644	17 644,00

### 7.3.6 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)

Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w dwóch analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego w latach 2019-2021 (patrz tabela poniżej). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 28. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)	13 941,89	13 941,89	AE Bavencio 2021
	6 035,97	6 035,97	BIA Keytruda 2019
	9 988,93	9 988,93	średnia

## 7.4 Dyskontowanie

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

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

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

## 7.5 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 29. Podsumowanie parametrów.



Tab. 30. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab - z RSS	67,08	67,08
cisplatyna	0,05	0,05
karboplatyna	0,49	0,49
gemcytabina	0,21	0,21
metotreksat	0,06	0,06
doksorubicyna	0,63	0,63
winblastyna	0,00	0,00
Koszty podania terapii, PLN		
NIV	486,72	486,72
GEM+CIS	390,00	390,00
GEM+KAR	390,00	390,00
Koszty monitorowania leczenia, PLN/cykl		
NIV	72,56	72,56
GEM+CIS	31,09	31,09
GEM+KAR	31,09	31,09
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	9 988,93	9 988,93
Koszty leczenia operacyjnego i radioterapii (po nawrocie choroby), PLN		
Leczenie operacyjne	18 864,50	18 864,50
Radioterapia	17 644,00	17 644,00
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Biegunka	900,50	900,50
Zmęczenie	44,00	44,00
Infekcja dróg moczowych	746,00	746,00



Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Wysypka	44,00	44,00
Zaparcie	44,00	44,00

\*koszt jednorazowy uwzględniany w momencie zgonu; \*\*koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

## 7.6 Walidacja modelu

Przeprowadzono kompleksową i rygorystyczną kontrolę jakości, w tym walidację logicznej struktury modelu, wzorów matematycznych, sekwencji obliczeń oraz wartości liczb dostarczanych jako dane wejściowe modelu. Podczas tego przeglądu zidentyfikowano nieoczekiwane zachowanie modelu, implementację i błędy typograficzne.

Proces obejmował sprawdzenie pośrednich obliczeń pod kątem odniesień (czy są one powiązane z prawidłowymi komórkami itp.), wdrożenie (czy używane są prawidłowe znaki dla parametrów itp.) oraz trafność fasadową przewidywanych wyników. Oczekiwana funkcję parametrów sprawdzono za pomocą analizy wrażliwości na wartości ekstremalne. Proces obejmował również sprawdzanie funkcjonalności wszelkich wbudowanych makr VBA.

Dodatkowo sprawdzono poprawność rozkładów wykorzystanych w analizie probabilistycznej modelu, a prognozy przeżycia modelu porównano z danymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych wykorzystywanych jako źródła danych.

### 7.6.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności niwolumabu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 listopada 2022 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

## 7.6.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową po leczeniu operacyjnym;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność w stanie wolnym od choroby i u chorych po nawrocie choroby, spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 listopada 2022 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

## 7.7 Analiza wrażliwości

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

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

wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.7.2).

### **7.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości**

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład przeżycia wolnego od choroby dla NIV i PLA i powierzchnia ciała pacjentów.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

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

Tab. 31. Scenariusze analizy wrażliwości.

## 7.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

## 7.8 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną niwolumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 8 Wyniki analizy z RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania nivolumabu (NIV) z placebo (PLA) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia.

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu NIV w porównaniu do stosowania PLA.

### 8.1 Analiza podstawowa

[Redacted Table]

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

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

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

## 8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.7.1.

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

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

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

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

### 8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości







Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia NIV w porównaniu ze stosowaniem PLA.

Ryc. 12. Wykres *scatter plot*: NIV vs PLA. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności NIV dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [redacted]



Ryc. 13. Krzywa akceptowalności: NIV vs PLA. Analiza z uwzględnieniem RSS.



## 8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

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

## 9 Wyniki analizy bez RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania nivolumabu (NIV) z placebo (PLA) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  i wysokim ryzykiem nawrotu bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia.

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu NIV w porównaniu do stosowania PLA.

### 9.1 Analiza podstawowa

██

██

██

██

██

██

██

██

██

████████	██	██	████████
████	████	████	████
██	██	██	██

██

████████	██	██	████████
████████████████████	████	██	████
████████████████████	████	██	████
████████████████████	████	██	████
████████████████████	██	██	██
████████████████████	██	██	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	██
████████████████████	████	████	████

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

## 9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.7.1.

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

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

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

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

### 9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości







Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia NIV w porównaniu ze stosowaniem PLA.

Ryc. 14. Wykres *scatter plot*: NIV vs PLA. Analiza bez uwzględnienia RSS.



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

Ryc. 15. Krzywa akceptowalności: NIV vs PLA. Analiza bez uwzględnienia RSS.



## 9.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

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

## 10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 04 listopada 2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu (NIV) w porównaniu z placebo (PLA) w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu (badanie CheckMate 274).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie wolne od choroby) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz żyteczności (żyteczność chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową w stanie wolnym od choroby oraz w stanie nawrotu) pochodzące badania klinicznego fazy III CheckMate 274. Analizowane wskazanie ograniczone jest do chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , w związku z tym w analizie wykorzystano wyniki pochodzące z oceny subpopulacji chorych z PD-L1  $\geq 1\%$  badania CheckMate 274.

Dla badania CheckMate 274 nie są dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS), dlatego model efektywności kosztowej szacuje lata życia (LY) w pełnym horyzoncie czasowym, łącząc przeżycie wolne od choroby (dla pacjentów bez nawrotów; na podstawie danych z badania CheckMate 274) oraz przeżycie po nawrocie (PRS, dla pacjentów z nawrotem). PRS szacowane jest w modelu przez ekstrapolację danych dotyczących przeżycia z pierwszego rzutu przerzutowego raka urotelialnego (1L mUC), przy założeniu, że reprezentuje pacjentów, u których wystąpił nawrót w leczeniu uzupełniającym. Przeżycie 1L mUC różni się znacznie w zależności od dostępnych opcji leczenia po nawrocie. W związku z tym, model jest w dużym stopniu dostosowany do praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie przyjęto dożywotni (30-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych (badanie CheckMate 274) jest niepełna dojrzałość danych oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywotni horyzont analizy. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanego DFS. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna) oraz kryteria informacyjne AIC i BIC. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markowa, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na średnią wiek w populacji docelowej (65,2 lata na podstawie badania CheckMate 274), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane

wejściowe, m. in. rozkład przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu i placebo, powierzchnię ciała pacjentów oraz stopy dyskontowe.

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla niwolumabu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu. W związku z tym nie jest możliwe odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

## 11 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) (NIV) w porównaniu z obserwacją (placebo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (*Analiza kliniczna*). Badanie CheckMate 274, będące głównym źródłem danych w analizie, to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, w którym porównano zastosowanie niwolumabu i placebo w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu. Najnowsze wyniki badania CheckMate 274 (mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo) w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$  (subpopulacja odpowiadająca populacji wnioskowanej) wskazują, że stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie niższym o 47% ryzykiem nawrotu choroby (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75],  $p<0,05$ ). Odsetek chorych bez nawrotu choroby do 12. miesiąca był istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (68% vs 46%; OR=2,43 [95%CI: 1,50; 3,95],  $p=0,0003$ ; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33],  $p=0,0002$ ; NNT<sub>25,5 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 10]). **Uzyskane w badaniu klinicznym dane pozwalają na wiarygodną oceną skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu.**

Wykorzystany w analizie model Markowa uwzględnia 3 stany zdrowia: stan wolny od choroby, nawrót choroby i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od choroby przyjęto w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania CheckMate 274 modelowane poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych z poziomu pacjentów. Na podstawie wyników przeprowadzonej oceny proporcjonalności efektów leczenia w czasie uznano, że preferowane są zależne modele przeżycia dopasowywane do każdego ramienia badania. Spośród testowanych modeli parametrycznych, najbardziej wiarygodne szacunki długoterminowego przeżycia wolnego od choroby zapewniał rozkład Gompertza, który stanowi jedyny model ekstrapolacyjny o dobrym wizualnym dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera zarówno dla niwolumabu, jak i placebo. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo modele oparte na krzywych sklepanych, tj. krzywa sklejana szans z 2 węzłami i z 1 węzłem (ze względu na najlepsze dopasowanie zgonie z kryteriami AIC i BIC). Stanowią one alternatywę dla standardowych rozkładów parametrycznych i nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej ze względu na obawy o nadmierne dopasowanie danych dla subpopulacji pacjentów z PD-L1  $\geq 1\%$ .

W badaniu w CheckMate 274 analizowano czas do nawrotu zdefiniowany jako czas między datą randomizacji, a datą pierwszego nawrotu (lokalny nawrót urotelialny, lokalny nawrót nieurotelialny lub nawrót odległy) lub zgonu z powodu choroby (rak urotelialny), w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego lub innych wskaźników dokładnego czasu zdarzeń zgonu z badania CheckMate 274, przyjęto założenie o podziale przejścia ze stanu wolnego od choroby na inne stany zdrowia (RD i zgon). W tym celu wykorzystano podział zdarzeń DFS, który wykorzystano

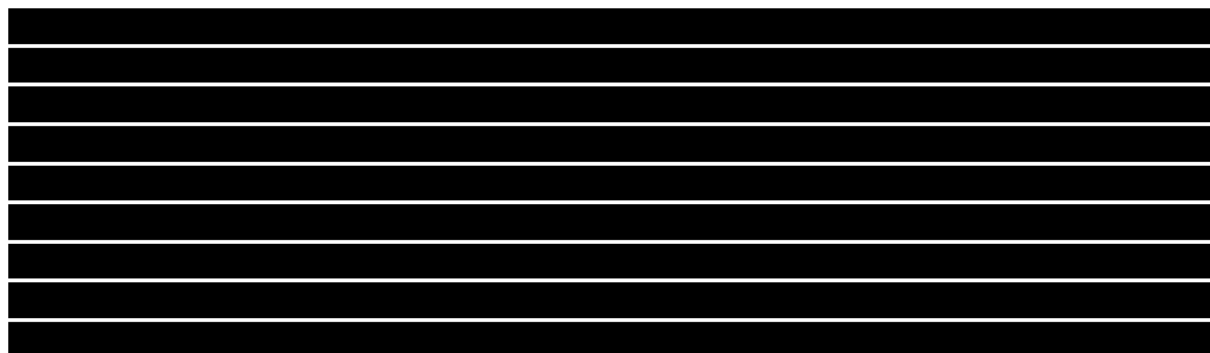


do oszacowania przejścia ze stanu zdrowia DF do stanu RD i zgonu. Zamiast krzywych Kaplana-Meiera analizowano skumulowaną częstość występowania.

Do modelowania zdarzeń zgonu po nawrocie choroby (ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu CheckMate 274) wykorzystano dane literaturowe pochodzące z systematycznego przeglądu literatury, w populacji pacjentów w pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego po radykalnej cystektomii. Szacowano przeżycie specyficzne dla każdego przyjętego leczenia po nawrocie chorych, a następnie dla każdego leczenia przypisano wagę lub udział w celu poinformowania o jej wpływie na całkowite przeżycie po nawrocie w modelu. Takie podejście pozwala w dużym stopniu dostosować model ekonomiczny do praktyki klinicznej, biorąc pod uwagę znaczne różnice w przeżyciu w zależności od dostępnych i przyjętych w modelu opcji leczenia po nawrocie. W związku z tym, w niniejszej analizie stosowane terapie wraz ze strukturą leczenia po nawrocie przyjęto w oparciu o opinie ekspertów doświadczonych w leczeniu raka urotelialnego. Ostatecznie uwzględniono dwie terapie: gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną oraz gemcytabinę w połączeniu z karboplatiną. Dane dotyczące przeżycia przyjęto odpowiednio na podstawie badania Bellmunt 2010 oraz badania De Santis 2012. Pomimo prawie w pełni dojrzałych danych dotyczących OS z wykorzystanych badań, konieczna była ekstrapolacja w celu dostosowania do horyzontu czasowego badania. Do ekstrapolacji krzywych wybrano modele wykładnicze. Wybór rozkładu wykładniczego zamiast bardziej złożonych parametrycznych modeli przeżycia nie ma wpływu na wyniki analizy ekonomicznej, na co wskazują wyniki analiz po przyjęciu ekstremalnych założeń, tj. podwojenie jak i zmniejszenie o połowę oszacowanego prawdopodobieństwa przejścia PRS.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i bez uwzględnienia RSS. Instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z tym analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi scenariusz podstawowy. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy, komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii oraz Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wartości użyteczności dla stanów wolnego od choroby i nawrotu choroby przypisano w oparciu o dane z badania CheckMate 274, które oszacowano z uwzględnieniem polskiego zestawu wartości EQ-5D-3L (Golicki 2010).



**Analizowana terapia jest więc opcją kosztowo-efektywną.**

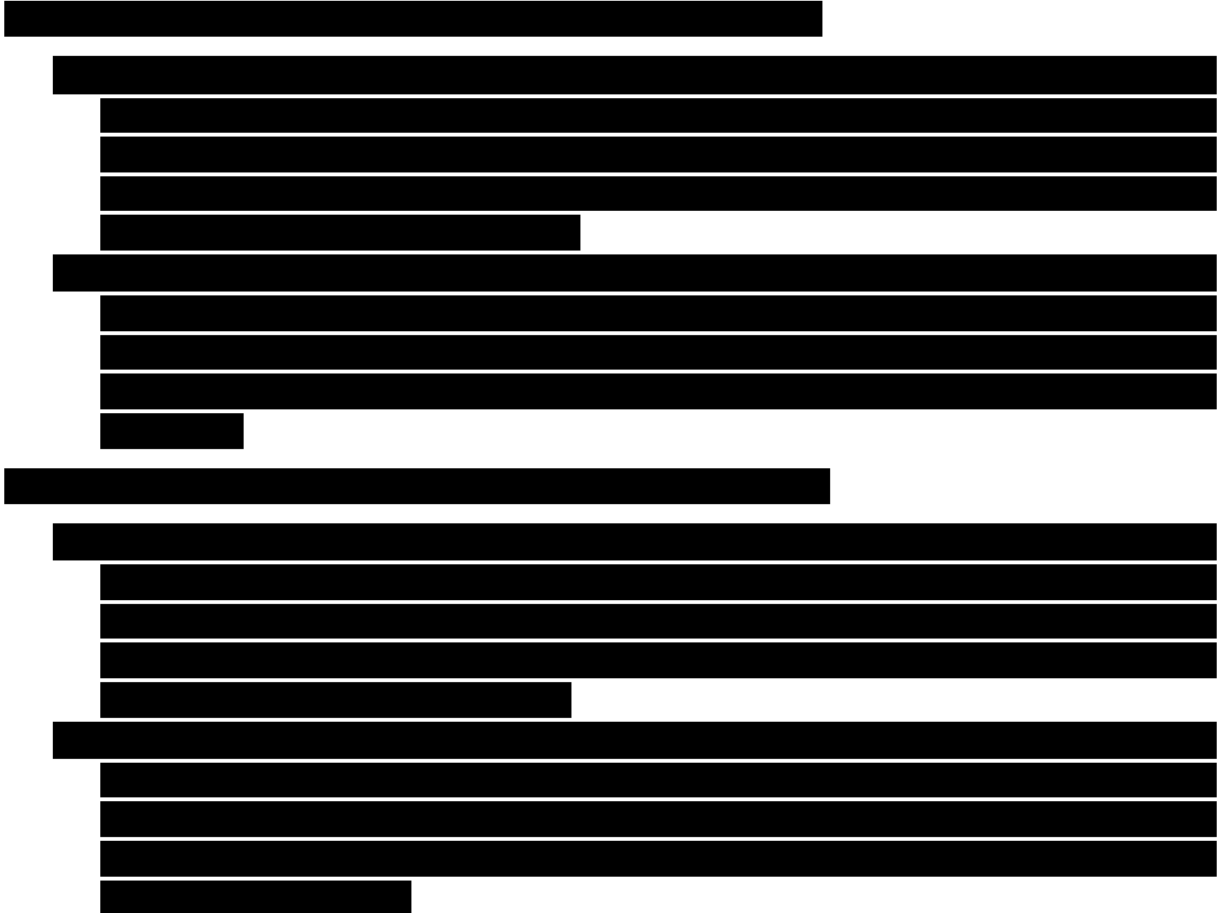
Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości w odniesieniu do niektórych parametrów, wykazała względną stabilność oszacowanych wariantów analizy. Największe

odchylenia od wariantu podstawowego powodowało: nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i wyników przyjęcie rozkładu krzywej sklepanej szans z 2 węzłami lub krzywej sklepanej szans z 1 węzłem w celu oszacowania przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu i placebo. Niezależnie od scenariusza analizy wrażliwości wyniki uzyskane dla porównania niwolumabu z placebo **są znacznie poniżej progu opłacalności** (tj. 175 926 PLN/QALY; wyniki poniżej granicy na poziomie 2-krotności PKB *per capita*).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla niwolumabu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, a więc omówienie potencjalnych różnic w wynikach i założeniach nie jest możliwe.

## 12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania niwolumabu (NIV) z obserwacją w placebo (PLA) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.



## 13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego, dostarczonego przez firmę Bristol-Myers Squibb, w którym uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Wykorzystany model miał na celu porównanie opłacalności stosowania w ramach leczenia uzupełniającego niwolumabu oraz placebo, w populacji dorosłych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego CheckMate 274 (mediana okresu obserwacji: 25,5 mies. i 22,4 mies. odpowiednio w grupie niwolumabu i placebo) zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*) i porównującego analizowane terapie u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, w modelu uwzględniono wyniki badania CheckMate 274 dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1%. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia o 2 lata w pełnym zdrowiu w porównaniu z obserwacją (placebo). Analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy progu opłacalności równym 175 926 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	■
bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	■

Biorąc pod uwagę brak alternatywnych opcji terapeutycznych w przypadku leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce, **terapia niwolumabem**, w kontekście dostępnych dowodów naukowych, **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby. Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim. Jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach, w tym od stycznia 2021 w innej terapii adjuwantowej, tj. w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ).**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2022, EAU UUTUC 2022, EAU UC 2022, ESMO 2022, NCCN 2022), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

## 14 Aneks

### 14.1 Tablice trwania życia

Tab. 45. Tablice trwania życia w 2021 r. na podstawie danych GUS (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00417	0,00350
1	0,00032	0,00020
2	0,00023	0,00016
3	0,00018	0,00013
4	0,00015	0,00011
5	0,00012	0,00010
6	0,00010	0,00008
7	0,00009	0,00008
8	0,00009	0,00008
9	0,00009	0,00008
10	0,00009	0,00008
11	0,00010	0,00009
12	0,00012	0,00010
13	0,00015	0,00012
14	0,00019	0,00014
15	0,00025	0,00017
16	0,00033	0,00020
17	0,00042	0,00022
18	0,00053	0,00025
19	0,00063	0,00026
20	0,00073	0,00028
21	0,00081	0,00028
22	0,00088	0,00029
23	0,00094	0,00029
24	0,00099	0,00030
25	0,00105	0,00031
26	0,00111	0,00032
27	0,00118	0,00034
28	0,00125	0,00036
29	0,00133	0,00039

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
30	0,00142	0,00042
31	0,00152	0,00046
32	0,00163	0,00050
33	0,00176	0,00055
34	0,00190	0,00059
35	0,00205	0,00064
36	0,00222	0,00069
37	0,00240	0,00075
38	0,00259	0,00082
39	0,00280	0,00089
40	0,00303	0,00099
41	0,00329	0,00110
42	0,00358	0,00122
43	0,00391	0,00136
44	0,00428	0,00152
45	0,00468	0,00170
46	0,00513	0,00189
47	0,00562	0,00210
48	0,00617	0,00233
49	0,00678	0,00257
50	0,00746	0,00282
51	0,00821	0,00310
52	0,00902	0,00340
53	0,00990	0,00374
54	0,01084	0,00413
55	0,01185	0,00457
56	0,01296	0,00507
57	0,01418	0,00564
58	0,01552	0,00628
59	0,01702	0,00700
60	0,01868	0,00781
61	0,02050	0,00871
62	0,02248	0,00968
63	0,02465	0,01073
64	0,02698	0,01185
65	0,02943	0,01306

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
66	0,03197	0,01434
67	0,03460	0,01573
68	0,03724	0,01725
69	0,03996	0,01890
70	0,04278	0,02072
71	0,04581	0,02273
72	0,04910	0,02496
73	0,05275	0,02743
74	0,05677	0,03018
75	0,06123	0,03324
76	0,06608	0,03664
77	0,07135	0,04042
78	0,07707	0,04465
79	0,08337	0,04949
80	0,09033	0,05505
81	0,09817	0,06152
82	0,10707	0,06908
83	0,11713	0,07790
84	0,12822	0,08792
85	0,14025	0,09913
86	0,15297	0,11141
87	0,16613	0,12457
88	0,17950	0,13840
89	0,19310	0,15289
90	0,20692	0,16804
91	0,22099	0,18381
92	0,23536	0,20021
93	0,25003	0,21725
94	0,26493	0,23480
95	0,27999	0,25276
96	0,29514	0,27098
97	0,31029	0,28931
98	0,32536	0,30760
99	0,34029	0,32572
100	0,35500	0,34350



## 14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nivolumabu w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% i wysokim ryzykiem nawrotu

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 24 listopada 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.W., W.W).

**Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.**

**Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 24.11.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	261 225
#2	Cost allocation [mh]	2 017
#3	Cost-benefit analysis [mh]	91 119
#4	Cost control [mh]	34 077
#5	Cost savings [mh]	12 649
#6	Cost of illness [mh]	32 583
#7	Cost sharing [mh]	4 740
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	261 225
#9	nivolumab [NM]	4 724
#10	nivolumab	8 784
#11	Opdivo	8 792
#12	#9 OR #10 OR #11	8 792
#13	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	20 699
#14	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	23 723
#15	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	2 983
#16	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	23 287
#17	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 639
#18	transitional cell carcinoma [tw]	8 920
#19	transitional cell carcinomas [tw]	1 323

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	23 816
#21	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	4 675 279
#22	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	66 296
#23	#21 AND #22	40 836
#24	#20 OR #23	40 836
#25	#8 AND #15 AND #24	4

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 24.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	92 028
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	173 038
#3	'Cost of illness'/exp	20 748
#4	'Cost control'/exp	74 363
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 848
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	330 178
#7	nivolumab/exp	32 300
#8	nivolumab	33 596
#9	opdivo	944
#10	#7 OR #8 OR #9	33 610
#11	'carcinoma, transitional cell'/exp	35 256
#12	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	11 809
#13	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 219
#14	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 488
#15	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 740
#16	'transitional cell carcinoma':ab,ti	10 921
#17	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 488
#18	#11 OR #12 OR #13 #14 OR #15 OR #16 OR #17	12 235
#19	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 058 543
#20	urotheli* OR transitional	98 320
#21	#19 AND #20	61 161
#22	#18 OR #21	61 161
#23	#6 AND #13 AND #22	4

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 24.11.2022 r.

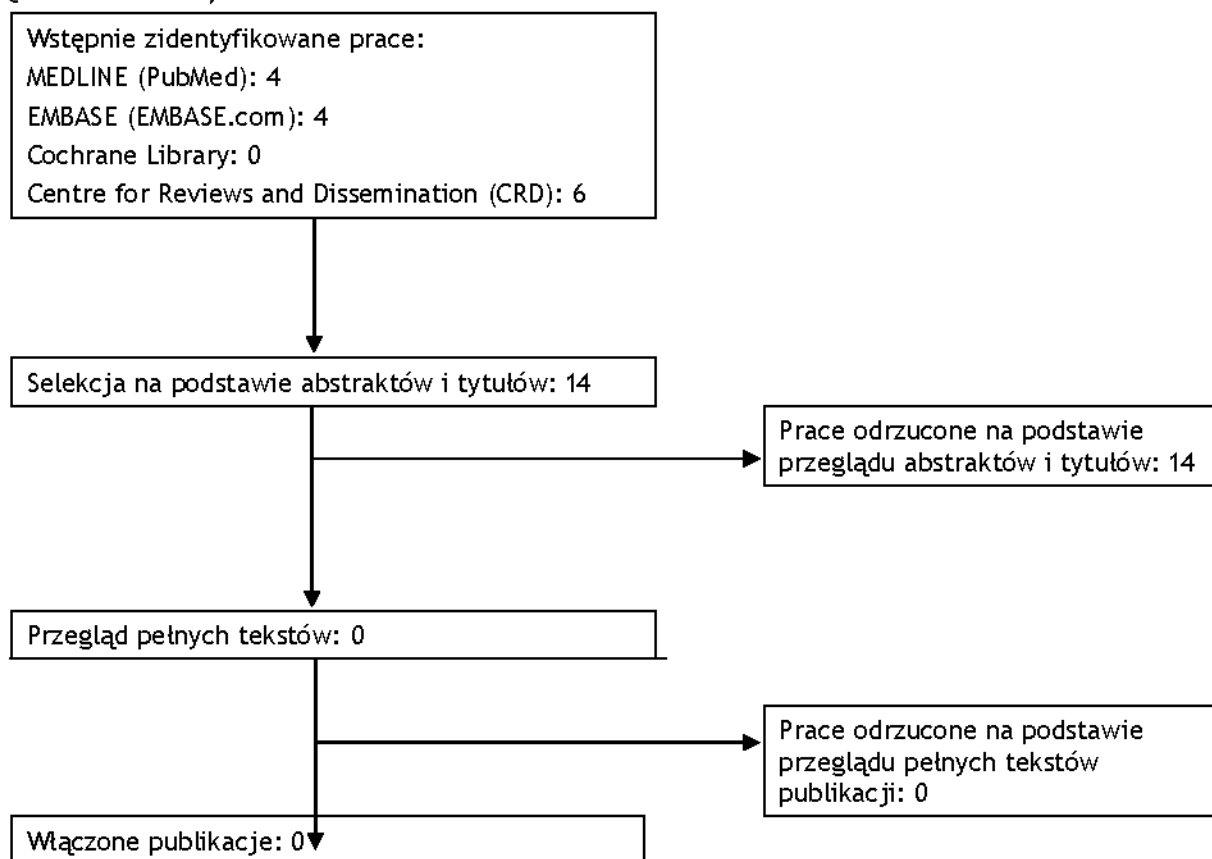
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 580
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 819
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	608
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	869
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 580
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	613
#9	nivolumab	2 591
#10	Opdivo	145
#11	#8 OR #9 OR #10	2 593
#12	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	631
#13	carcinoma AND transitional cell	1 474
#14	carcinomas AND transitional cell	69
#15	cell carcinoma AND transitional	1 474
#16	cell carcinomas AND transitional	69
#17	transitional cell carcinoma	1 474
#18	transitional cell carcinomas	69
#19	#12 OR #13#15 OR #16 OR #17 OR #18	1 478
#20	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	262 466
#21	urotheli* OR transitional	3 828
#22	#20 AND #21	2 318
#23	#19 OR #22	2 318
#24	#7 AND #14 AND #23	0

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 24.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab	47
#2	opdivo	14
#3	#1 OR #2	47
#4	cost*	24 376

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	#3 AND #4	6

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (diagram QUOROM/PRISMA).



## 14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 50. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

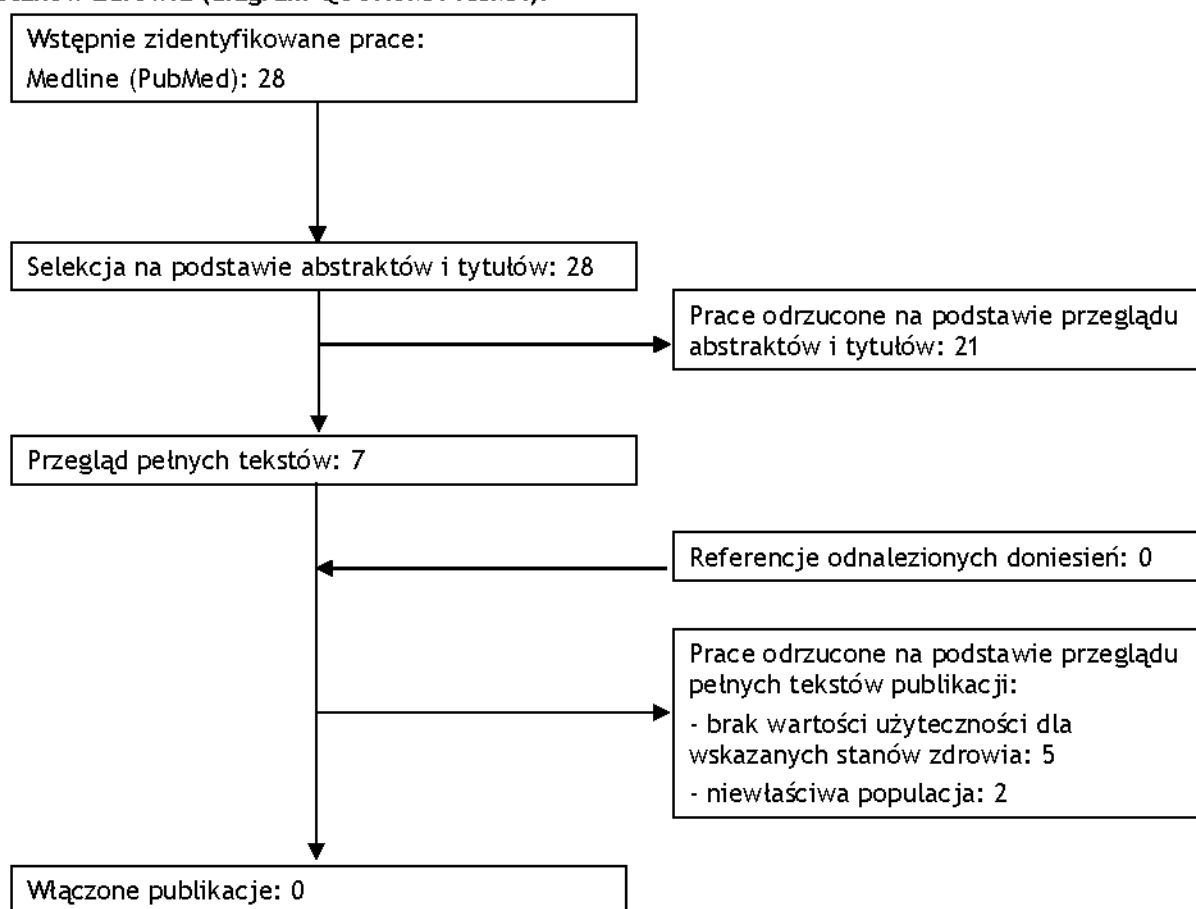
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 24 listopada 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.W., W.W.)

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 24.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	662 915
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	130 280
#3	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	20 699
#4	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	23 273
#5	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	2 983
#6	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	23 287
#7	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 639
#8	transitional cell carcinoma [tw]	8 920
#9	transitional cell carcinomas [tw]	1 323
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	23 816
#11	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	4 675 279
#12	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	66 296
#13	#11 AND #12	40 836
#14	#10 OR #13	40 836
#15	#1 AND #2 AND #14	29

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 51. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ali A. S., et al., Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(3):295-9.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
2	Dutta S. C., et al., Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. J Urol. 2002;168(1):164-7.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Cookson M. S., et al., Health related quality of life in patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for urothelial carcinoma of the bladder: development and validation of a new disease specific questionnaire. J Urol. 2003;170(5):1926-30.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
4	Kamel M., et al., Health-related quality of life among elderly Americans diagnosed with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2018; 36(10):469.e13-469.e20.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	McGregor B., et al., Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. Eur Urol. 2022; 81(5):515-522.	niewłaściwa populacja
6	Necchi A., et al., Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). BMC Urol. 2020;20(1):181.	niewłaściwa populacja
7	Witjes J. A., et al., Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. Eur Urol Oncol. 2022; 5(5):553-563.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

## 14.4 Badanie ankietowe



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 14.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.6, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 9.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	8.4, 9.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.5	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.5	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9	tak, patrz rozdz. 2
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem	5, 7.4, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.6.2, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.7	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak, perspektywa wspólna = perspektywa NFZ
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Cena leków Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ). .....	12
.....	13
Tab. 4. Rozkład pacjentów z przeżycia wolnego od choroby w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na podstawie badania CheckMate 274.....	21
Tab. 5. Rozkład pacjentów z przeżycia wolnego od choroby w populacji ITT na podstawie badania CheckMate 274.....	21
Tab. 6. Wartości AIC i BIC dla zależnych standardowych modeli parametrycznych. ....	28
Tab. 7. Wartości wskaźników statystycznego dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych sklejanych dostosowywanych do danych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu.....	30
Tab. 8. Porównanie charakterystyk wyjściowych w badaniach informujących o przeżyciach po nawrocie. ....	33
Tab. 9. Status leczenia dla czasu do przerwania w badaniu CheckMate 274.....	36
Tab. 10. Podsumowanie modeli przeżycia użytych w analizie podstawowej. ....	36
Tab. 11. Charakterystyka populacji pacjentów w modelu.....	37
Tab. 12. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem o częstości występowania $\geq 2\%$ dla wszystkich leczonych pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ . ....	37
Tab. 13. Harmonogram oceny EQ-5D-3L w badaniu CheckMate 274. ....	38
Tab. 14. Całkowite użyteczności według stanu zdrowia, wagi na podstawie polskiego zestawu wartości EQ-5D (Golicki 2010). ....	39
Tab. 15. Spadek użyteczności według zdarzenia niepożądanego (zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia z częstością występowania $\geq 2\%$ , dla wszystkich terapii włączonych do analizy).....	39
Tab. 16. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w stanie po nawrocie choroby. ....	40
Tab. 17. Odsetki pacjentów poddanych operacji i radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia. ....	40
Tab. 18. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu. ....	41
Tab. 19. Koszty zakupu leków. ....	43
Tab. 20. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL). ....	43
Tab. 21. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL). ....	44
Tab. 22. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).....	45
Tab. 23. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ).....	45
Tab. 24. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ). ....	45
Tab. 25. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	45

Tab. 26. Koszt leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ). .....	46
Tab. 27. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ 95/2022/DSOZ). .....	46
Tab. 28. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej). .....	47
Tab. 29. Podsumowanie parametrów. ....	47
Tab. 30. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	48
Tab. 31. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	52
.....	54
.....	54
.....	55
.....	55
.....	56
.....	57
.....	58
.....	58
.....	59
.....	59
.....	60
.....	61
Tab. 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności. ....	68
Tab. 45. Tablice trwania życia w 2021 r. na podstawie danych GUS (GUS 2022). ....	70
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.11.2022 r. ....	73
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 24.11.2022 r. ....	74
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 24.11.2022 r. ....	75
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 24.11.2022 r. ....	75
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 24.11.2022 r. ....	77
Tab. 51. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	79



## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu Markowa z 3 stanami zdrowia. ....	19
Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq$ 1% dla niwolumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania CheckMate 274. ....	25
Ryc. 3. Wykres wygładzony ryzyka ramion badania CheckMate 274 (populacja PD-L1 $\geq$ 1%) i populacji ogólnej do 5 roku. ....	26
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	27
Ryc. 5. Wykres reszt Shoenfelda dla niwolumabu w porównaniu z placebo dla przeżycia wolnego od choroby (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	27
Ryc. 6. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów i ekstrapolacje przeżycia wolnego od choroby - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	29
Ryc. 7. Ryzyka niezależnych modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	29
Ryc. 8. Krzywe sklejane dopasowywane parametrycznie do przeżycia wolnego od choroby wraz z ekstrapolacją danych do 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	31
Ryc. 9. Ryzyka dopasowywania krzywych sklejanych dla przeżycia wolnego choroby dla niwolumabu - 60 miesięcy (populacja PD-L1 $\geq$ 1%). ....	31
Ryc. 10. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania Bellmunt 2012. ....	35
Ryc. 11. Dopasowywanie parametryczne standardowych rozkładów do danych OS z badania De Santis 2012. ....	35
Ryc. 12. Wykres <i>scatter plot</i> : NIV vs PLA. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	56
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności: NIV vs PLA. Analiza z uwzględnieniem RSS. ....	57
Ryc. 14. Wykres <i>scatter plot</i> : NIV vs PLA. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	60
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności: NIV vs PLA. Analiza bez uwzględnienia RSS. ....	61
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (diagram QUOROM/PRISMA). ....	76
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	78



## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- AE Bavencio 2021** Aestimo. Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny B. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/169/AW/169\\_AW\\_OT.4231.58.2021\\_Bavencio\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_AE.pdf) [dostęp: 20.10.2022 r.]
- Bellmunt 2012** Bellmunt, J., et al., Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30(10): p. 1107-13.
- BIA Keytruda 2021** HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/111/AW/111\\_AW\\_4\\_OT.4331.31.2019\\_KEYTRUDA\\_2019.07.05.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AW/111_AW_4_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_2019.07.05.pdf) [dostęp: 20.10.2022 r.]
- CheckMate 274** Bajorin D. F., Witjes J. A., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.*, 2021; 384(22): 2102-2114. Erratum in: *N Engl J Med*, 2021; 385(9): 864.
- De Santis 2012** De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 191-9.
- EAU MIBC 2022** Witjes J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UC 2022** Gakis G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. <https://uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UUTUC 2022** Rouprêt M., et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2022. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- ESMO 2022** Powles T. et al., ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):244-258.
- Gaither 2020** Gaither T.W., et al., Cost-Effectiveness of Screening Ultrasound after a First, Febrile Urinary Tract Infection in Children Age 2-24 Months. *J Pediatr*, 2020; 216:73-81.e1.

- Golicki 2010** Golicki D., Jakubczyk M., Niewada M., Wrona W., Busschbach J.J., Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010; 13(2):289-97.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-gus2021-roku,2,16.html> [dostęp: 03.10.2022 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8292.html> [dostęp: 05.12.2022 r.]
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 24.11.2022 r.]
- Latimer 2013** Latimer, N.R., Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): p. 743-54.
- Nafees 2008** Nafees, B., et al., Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. 6: p. 84.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 - May 20,2022.
- NICE 2018/2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance [TA522]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522>. Zaktualizowane i zastąpione przez: Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable (terminated appraisal) Technology appraisal [TA674]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA674> [dostęp: 20.10.2022 r.]
- NICE DSU 2020** NICE DSU, et al., NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 2020, Decision Support Unit, University of Sheffield: [www.nicedsu.org.uk](http://www.nicedsu.org.uk).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- Opdivo ChPL** Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.10.2022 r.]
- Rozporządzenie MZ** 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 leków 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.2021.74. <http://isappo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 28.10.2022 r.]

- Sternberg 2006** Sternberg C. N., et al., Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006; 42(1):50-4.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- von der Maase 2005** von der Maase H., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005; 23(21):4602-8.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 20.10.2022 r.]