



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.5.2023

Data ukończenia: 24.05.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	18
3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena walidacji.....	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	46
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	50
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	52
11.	Kluczowe informacje i wnioski	53
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	58
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	59
14.	Źródła.....	60
15.	Załącznik (szczegóły obwieszczenia z 1 maja 2023 r.)	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.03.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2414.2022.15.ELA
PLR.4500.2413.2022.20.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;

Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ – 10 ml; ██████████ – 4 ml

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Wnioskodawca:
Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.03.2022 r., znak PLR.4500.2414.2022.15.ELA, PLR.4500.2413.2022.20.ELA (data wpływu do AOTMiT 01.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo (niwolumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

W dniu 15 marca 2022 r., pismem znak OT.034.2.3.2023.1.JC Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 3 kwietnia 2023 r. Minister Zdrowia w piśmie PLR.4504.351.2023.JKB wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu uznano 24.03.2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13 kwietnia 2023 r., znak OT.423.1.5.2023.2.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 04.05.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023 r.;
- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023 r.;
- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023 r.;
- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023 r.;
- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518; Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501
Kod ATC	L01FF01 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	niwolumab
Kryteria kwalifikacji	<p>Niwolumab stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego niwolumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia; 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na cisplatynie; 5) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego nawrotu nowotworu; <ol style="list-style-type: none"> a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 6) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$; 7) stan sprawności 0-1 wg. kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) niestosowanie systemowych leków korykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku korykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (korykosteroidy wziewne są dozwolone); 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 11) nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; 12) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS; 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 15) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek w wieku rozrodczym; 16) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

	<p>W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni niwolumabem w ramach innego sposobu finansowania (poza badaniami klinicznymi) do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia immunoterapią.</p>
Kryteria wyłączone	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. (z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni); 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE; 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.); 5) długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiającej kontynuację leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.</p> <p>W przypadku terapii niwolumabem leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni;</p>
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T.</p> <p>Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.</p> <p>W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami.</p> <p>W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego 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.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością m krosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia rozumiana jako cząsteczko-wskazanie niwolumab 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 nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji.

W odniesieniu do raka urotelialnego i niwolumabu w Agencji oceniono:

- Zlecenie 14/2018¹

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, doprecyzowane wskazanie obejmowało leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej związek platyny

- Zlecenie 292/2019²

Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało prawostronną nefrektomię oraz leczenie gemcytabiną i cisplatyną (terapia I linii choroby uogólnionej), w trakcie której stwierdzono dalszy postęp choroby.

- Zlecenie 168/2020³

Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml oraz fiołka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjentki w stopniu zaawansowania pT3b, po chemioterapii: cisplatyna + gemcytabina oraz terapii niwolumabem (3 podania z dobrą tolerancją) sfinansowanego ze środków własnych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] – 10 ml; [redacted] – 4 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca 1144.0, Niwolumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Dane NFZ za 2022 rok wskazują, że średnia **CHB/mg wyniosła 36,14 zł.** [redacted].

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6467-292-2019-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6874-168-2020-zlc>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Wielkość guza:

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

Węzły chłonne:

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

Przerzuty odległe:

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

Rak pęcherza moczowego zazwyczaj jest złośliwym nowotworem, w przeważającej części (90%) rozwijającym się z komórek urotelium, czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe. Zmiany tego typu zlokalizowane są najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Pod względem morfologicznym większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka urotelialnego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (*in situ*), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki (oznaczane w badaniach histologicznych jako pT1 – niski potencjał złośliwości, guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem) i nowotwory naciekające typu niebrodawczakowego (pT2-4 – wysoki potencjał złośliwości, guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza, tkanki okołopęcherzowe i/lub co najmniej jedną z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne).

Źródło: AWA OT.4331.31.2019

Etiologia i patogenez

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

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie RPM ustala się w trakcie badań:

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

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Do najczęstszych objawów raka pęcherza należą:

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

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

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka pęcherza rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 61,2% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 72,4%. Obecnie przyjmuje się, że odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza wartości 50%, raki o morfologii brodawkowatej po wstępnym leczeniu nawracają u 50-80% pacjentów, ulegając w 10-25% progresji do raka złośliwego.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6700 osób (5100 mężczyzn i 1600 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.

Źródło: AWA OT.4331.2.2018

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jak w analizowanym programie lekowym jako C61, C65, C66, C67, C68.

Wyszukiwanie poszerzono o wszystkie możliwe podkody, ze względu na fakt, że dane sprawozdawcze niejednokrotnie wskazały na brak jednolitego podejścia świadczeniodawców.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Przedstawiono łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem jak w tytule programu (**Metoda I**).

Określenie liczebności populacji docelowej (Metoda II) przeprowadzono wg następującego podejścia.

- Zidentyfikowano wszystkich pacjentów z
 - nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego (C61),
 - nowotworami złośliwymi miedniczki nerkowej (C65),
 - nowotworami złośliwymi moczowodu (C66),
 - nowotworami złośliwymi pęcherza moczowego (C67),
 - nowotworami złośliwymi innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (C68).
- Populację zidentyfikowaną w pierwszym kroku ograniczono w oparciu o kryteria włączenia do proponowanego rozszerzenia brzmienia programu B.141:
 - wiek pacjentów ≥ 18 roku życia
 - przeprowadzenie radykalnej cystektomiiRadykalną cystektomię mapowano na podstawie procedur z listy kodów ICD-9 jako:
 - 5.7 Całkowite wycięcie pęcherza moczowego
 - 57.71 Radykalne wycięcie pęcherza
 - 57.72 Wycięcie pęcherza radykalne u mężczyzny
 - 57.73 Wycięcie pęcherza radykalne u kobiety
 - 57.74 Wycięcie pęcherza radykalne laparoskopowowraz z kategoriami szczegółowymi

Analizowaną populację stanowią więc pacjenci dorośli z rakiem urotelialnym z lokalizacją pierwotną w pęcherzu moczowym po zabiegu radykalnego, całkowitego usunięcia pęcherza moczowego.

Tabela 4. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C61, C65, C66, C67, C68 w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	45 835	48 555	50 957	56 341	62 194	66 974	70 957	62 730	68 283
luty	43 997	46 577	51 602	54 202	57 098	62 011	67 910	62 015	66 918
marzec	46 500	51 162	54 177	62 188	63 492	67 155	61 851	70 420	76 903
kwiecień	46 841	50 332	56 480	57 307	63 147	67 833	53 412	65 198	71 337
maj	46 018	48 448	52 037	59 111	61 506	68 029	59 270	66 011	73 535
czerwiec	45 037	49 809	55 454	58 945	62 605	63 456	65 139	67 647	73 985
lipiec	45 914	49 473	51 266	55 610	61 234	68 111	66 184	66 586	-
sierpień	41 819	44 558	51 768	54 816	58 609	61 978	60 580	64 708	-
wrzesień	47 529	51 093	57 721	59 155	62 649	67 954	67 256	71 083	-
październik	49 634	52 642	57 696	62 335	68 141	73 734	63 968	70 686	-
listopad	45 464	50 166	56 095	60 970	63 657	66 890	59 262	68 675	-
grudzień	45 334	49 175	54 011	56 477	58 483	65 227	61 910	68 492	-
suma		157 513	168 832	180 608	191 396	204 755	203 369	212 018	181 496
dynamika	146 783	+7,31%	+7,19%	+6,97%	+5,97%	+6,98%	-0,68%	+4,25%	+9,36%**
wsp.epi.	381,47	409,79	439,29	469,92	498,28	533,46	531,48	559,30	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS⁴

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **476 081 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61), miedniczki nerkowej (C65), moczowodu (C66), pęcherza moczowego (C67), innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (C68). sprawozdanych zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszerze podejście identyfikacji potencjalnej populacji. Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna rozpoznawalność analizowanych nowotworów wykazuje tendencję wzrostową (147 tys. pacjentów rozpoznanych w 2014 roku w porównaniu z 212 tys. pacjentów rozpoznanych w roku 2021), jednak przyrost rozpoznanych przypadków rok do roku początkowo zmniejszył się (lata 2015-2020) a aktualnie obserwowany jest wzrost (2021-2022). Spadek liczebności został odnotowany wyłącznie dla porównania 2020/2019 r/r. Spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynika z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie obserwowano konsekwentny wzrost chorobowości z powodu analizowanej grupy nowotworów. W 2014 roku odnotowano 381,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2021 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 559,3 przypadku / 100 000 mieszkańców. U uwagi na połowiczne dane za rok 2022, nie szacowano współczynnika chorobowości.

⁴ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 5. Łączna liczba pacjentów z radykalną cystektomią, w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2013***	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	-	116	134	128	173	165	155	164	158	136
luty	-	141	142	169	197	156	178	177	167	154
marzec	-	155	177	177	180	157	161	169	180	204
kwiecień	-	167	176	168	135	151	156	179	163	175
maj	-	147	153	148	154	153	140	225	150	174
czerwiec	-	141	129	152	152	174	150	185	176	127
lipiec	-	153	140	144	153	155	185	167	168	-
sierpień	-	123	134	130	156	175	144	139	159	-
wrzesień	1	125	146	164	170	152	186	162	196	-
październik	11	153	144	167	177	181	185	151	161	-
listopad	16	135	136	172	165	165	142	150	173	-
grudzień	34	128	123	171	125	161	131	170	154	-
suma	61	1 679	1 729	1 884	1 932	1 942	1 909	2 034	2 003	970
dynamika	-	-	2,07%	8,64%	2,18%	0,92%	-2,27%	6,50%	-1,74%	-2,50%**
śr. /mies.	-	145	148	161	164	166	162	172	169	164

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

*** rok 2013 – dane szacunkowe

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **16 130 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61), miedniczki nerkowej (C65), moczowodu (C66), pęcherza moczowego (C67), innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (C68), u których przeprowadzono procedurę wskazującą na radykalną cystektomię. W analizie uwzględniono również dane raportowane szacunkowo jako przeprowadzenie procedury w 2013 roku sprawozdane i wprowadzone do bazy NFZ w roku 2014. Wykazano dużą stabilność łącznej populacji z rakiem pęcherza moczowego wymagającym przeprowadzenia całkowitej radykalnej resekcji, liczba pacjentów w 2014 roku wyniosła 1 679, siedem lat później wzrosła do 2 003, co nie jest znaczącą zmianą liczebności populacji. Uwagę analityków Agencji zwróciła dodatkowo wyrównana liczba pacjentów w poszczególnych miesiącach. We wszystkich analizowanych latach sprawozdawczych odnotowano, że rekordowa liczba cystektomii radykalnych miała miejsce w maju 2020 roku (łącznie 225 zabiegów wykonanych w Polsce). Analizując wyłącznie pełne lata sprawozdawcze w styczniu 2014 przeprowadzono najmniejszą liczbę zabiegów w ilości 116.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów z radykalną cystektomią

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
kobiety										
udział	25,00%	24,15%	22,92%	22,87%	23,96%	24,19%	25,53%	23,87%	23,11%	23,75%
wiek	68,02	66,70	66,75	66,95	67,11	66,32	67,74	69,08	68,81	68,90
mężczyźni										
udział	75,00%	75,85%	77,08%	77,13%	76,04%	75,81%	74,47%	76,13%	76,89%	76,25%
wiek	70,09	65,79	67,18	66,92	67,21	66,85	67,70	68,24	68,25	68,01

W całkowitej analizowanej populacji odnotowano łączny udział 76,17% mężczyzn. Udział płci męskiej był dominujący dla populacji identyfikowanej we wszystkich latach sprawozdawczych. Wiek pacjentów, zarówno kobiet jak i mężczyzn operowanych był porównywalny wynoszący około 67 lat.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego wykorzystywane są schematy chemioterapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej.

- Wśród schematów neoadjuwantowych preferowanym jest schemat chemioterapii czterolekowej opartej o związki platyny z dodatkowym wykorzystaniem metotreksatu, winblastyny oraz doksorubicyny stosowanych wraz z czynnikami wzrostu przez 3 do sześciu cykli. Innym schematem jest stosowanie terapii dwulekowej, z wykorzystaniem gemcytabiny oraz związków platyny przez 4 cykle.
- Jako adjuwant, u pacjentów, którzy nie wykorzystali chemioterapii neoadjuwantowej wskazywane są te same schematy leczenia oparte o związki platyny jak i immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu będącego przedmiotem oceny w niniejszej analizie.

Celem określenia charakterystyki pacjentów, u których wykorzystano chemioterapię opartą na platynie przeanalizowano następujące sytuacje kliniczne:

- wykorzystanie związków platyny przed przeprowadzeniem cystektomii rozumiane w analizie jako **leczenie neoadjuwantowe** raka pęcherza moczowego,
- wykorzystanie związków platyny do 120 lub alternatywnie 90 dni po przeprowadzonym zabiegu radykalnej cystektomii rozumiane jako **leczenie adjuwantowe** raka pęcherza moczowego,
- wykorzystanie związków platyny po upływie 120 dni po cystektomii, rozumiane jako **leczenie nawrotu**.

Tabela 7. Losy pacjentów z radykalną cystektomią

Miesiąc	2013**	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
NEO	-	98	187	276	363	460	515	534	566	315
ADJ	12	291	308	305	297	250	195	241	226	84
nawrót	2	122	116	135	89	90	75	61	51	2
bez zw. PLT	48	1 224	1 160	1 208	1 217	1 184	1 154	1 229	1 186	580

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** rok 2013 – dane szacunkowe

Analiza danych pochodzących z baz sprawozdawczo rozliczeniowych NFZ pozwoliła na przedstawienie oszacowań dotyczących **rzeczywistej praktyki postępowania z pacjentami**, u których przeprowadzono zabieg radykalnego usunięcia pęcherza moczowego w warunkach krajowych. Wykazano, że u większości pacjentów (10 180 pacjentów) nie zastosowano żadnego schematu chemioterapii opartego o związki platyny (rekomenowana cisplatyna lub karboplatyna). Pozostała część pacjentów prawdopodobnie nie spełniła kryteriów kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem związków platyny.

Przeciwwskazania do leczenia związkami platyny na podstawie ChPL Cisplatin-Ebewe, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji⁵:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na chlorek sodu lub kwas solny,
- pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego,
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,
- pacjentów z zaburzeniami słuchu,
- pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego,
- pacjentów odwodnionych.

Dodatkowo, w ChPL Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji⁶ doprecyzowano, że za zaburzenia czynności nerek rozumiana jest wartość klirensu kreatyniny <30 ml/min, przeciwwskazania objęły także krwawiące guzy.

⁵ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1459/characteristic>

⁶ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5770/characteristic>

W badaniu CheckMate 274 w kryteriach dla populacji docelowej wskazano pacjentów z przeciwwskazaniami do otrzymywania cisplatyny, określonych jako:

- klirens kreatyniny (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a): <60 ml/min;
- audiometryczny ubytek słuchu stopnia 2. lub wyższego zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych (CTCAE) wersją 4;
- neuropatia obwodowa stopnia 2. według CTCAE wersja 4;
- stopień sprawności 2 według ECOG PS;
- niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA.

Analizując dane dla pacjentów operowanych w 2021 roku – ostatnim w pełni sprawozdanym, wykazano, że na 2 029 wszystkich pacjentów poddanych radykalnym zabiegom usunięcia pęcherza moczowego 566 pacjentów (27,9%) poddano neoadjuwantowej chemioterapii opartej o związki platyny. W przypadku kolejnych 226 pacjentów (11,1%) chemioterapię z wykorzystaniem platyny zastosowano jako chemioterapię adjuwantową, czyli przed operacją nie zidentyfikowano żadnego podania cisplatyny lub karboplatyny. Nawrót, który w niniejszej analizie zidentyfikowany jest jako wykorzystanie platyny po upływie co najmniej 120 dni oraz brak poprzedniego wykorzystania platyny został odnotowany w przypadku 51 pacjentów (2,5%). Analitycy zwracają szczególną uwagę na najliczniejszą grupę 1 186 pacjentów (58,6%), u których nie zastosowano związków platyny na żadnym etapie leczenia – przedoperacyjnego, pooperacyjnego lub przy nawrocie.

Analitycy Agencji, celem uzupełnienia wiedzy w zakresie analizy przeżycia i rokowania **pacjentów z analizowanej populacji, którzy kwalifikowali się do leczenia związkami platyny**, przeprowadzono analizę na podstawie danych pochodzących z systemu opieki zdrowotnej w Polsce, zgodnie z ogólnie przyjętą metodyką sporządzania analiz przeżycia⁷ z wykorzystaniem powszechnie stosowanego w literaturze estymatora Kaplana-Meier. Analizę wykonano w środowisku oprogramowania R version 4.1.2 (2021-11-01) – „Bird Hippie”. Wykorzystano instalowany pakiet „survival” – stosowany w literaturze medycznej do analizy przeżycia. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meier dołączano zakres przedziałów ufności.

Próbę ograniczono czasowo z uwagi na aktualność bazy zgonów będącej w dyspozycji Agencji na czas sporządzania niniejszej analizy do okresu od 12 października 2013 roku do 31 grudnia 2020 roku. Łącznie zidentyfikowano 5 009 pacjentów właściwych do analizy.

Założenia metodyczne:

- wejście pacjenta do analizy

Za moment od którego liczony jest czas wejścia do analizy przyjęto sprawozdaną przez świadczeniodawcę datę wykonania jednej z analizowanych procedur radykalnego usunięcia pęcherza, określoną na podstawie klasyfikacji ICD-9 jako wszystkie zabiegi w kodach:

57.71 Radykalne wycięcie pęcherza, 57.72 Wycięcie pęcherza radykalne u mężczyzny, 57.73 Wycięcie pęcherza radykalne u kobiety oraz 57.74 Wycięcie pęcherza radykalne laparoskopowo

wraz z podkodami szczegółowymi (do trzeciego miejsca po kropce).

Data wykonania procedury jest sprawozdawana w bazie SWIAD.

- cenzorowanie

Przyjęto, że z uwagi na dostępność bazy zgonów w momencie sporządzenia niniejszej analizy cenzorowaniu zostaną poddani wszyscy pacjenci, których procedura radykalnej resekcji pęcherza miała miejsce przed dniem 31 grudnia 2020 roku. W sytuacji kiedy u pacjenta, który wszedł do analizy nie odnotowano zgonu do powyższej daty przypisywano cenzorowanie określone na ten dzień. Jest to jednoznaczne z utratą pacjenta z obserwacji w rozumieniu analizy przeżycia.

⁷ Kaplan, E. L., and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53, no. 282 (1958): 457–81.

<https://doi.org/10.2307/2281868>

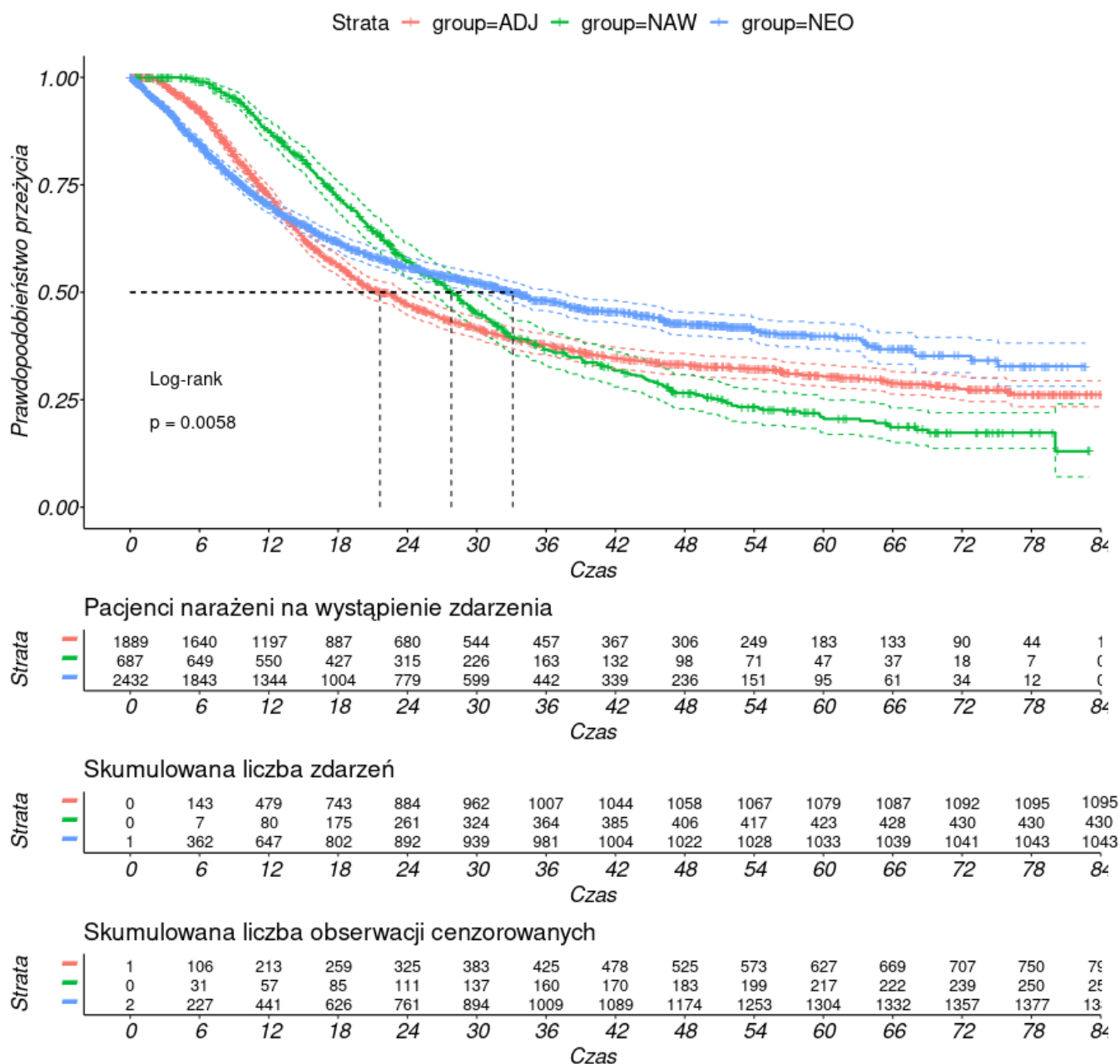
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z radykalną resekcją pęcherza moczowego, którzy kwalifikowali się do leczenia związkami platyny włączonych do analizy przeżycia

PARAMETR	ADJ	NAW	NEO
I.pts.	1 893	689	2 427
odsetek mężczyzn	78,87%	78,08%	77,18%
średnia wieku [lata]	64,87	66,12	65,01
odsetek najczęściej wykonywanych procedur w podgrupie			
Usunięcie pęcherza, stercza, pęcherzyków nasiennych i tkanki tłuszczowej	32,77%	35,12%	29,11%
Wycięcie pęcherza radykalne z odprowadzeniem moczu przez wstawkę jelitową u mężczyzn	25,50%	24,82%	26,73%
Wycięcie pęcherza radykalne z wytworzeniem przetok moczowodowo-skinnych u mężczyzn	14,54%	13,79%	14,10%
Wycięcie pęcherza radykalne wraz z całą cewką moczową, macicą, przydatkami i przednią ścianą pochwy z wytworzeniem przetok moczowodowo-skinnych	4,21%	3,77%	5,72%

Pod względem wskazanych w tabeli cech będących przedmiotem oceny analiza wykazała wysoką homogeniczność analizowanych grup pacjentów.

Kluczowe ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Analitycy pragną szczególnie zaznaczyć, że przeprowadzona analiza nie obejmowała dopasowania. Przedstawione wyniki należy interpretować wyłącznie jako zestawienie danych nie natomiast jako analizę porównawczą. Ma to szczególne znaczenie ze względu na fakt, że wyszczególnione grupy pacjentów w rozumieniu klinicznym przedstawiają odrębne grupy, w potencjalnie różnym stanie.
- Z uwagi na powyższe założenie nie testowano proporcjonalności hazardów, a przebieg krzywych sugeruje brak proporcjonalności (odnotowano liczne przecięcia się krzywych bez jednoznacznie proporcjonalnego przebiegu).
- Zidentyfikowano również ograniczenia związane z bazą danych wejściowych. W licznych analizach analitycy zidentyfikowali różnego rodzaju nieprawidłowości, które znajdują się w bazie Narodowego Funduszu Zdrowia. Mając na uwadze, że baza SWIAD powstała w celach sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzenie analiz związanych z analizą skuteczności praktycznej technologii medycznych wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń oraz przyjęcie istoty ograniczeń wniosku na tej podstawie. Niemniej, należy podkreślić, że centralnie prowadzona baza płatnika publicznego jest źródłem danych najwyższej wiarygodności w kontekście populacyjnym.



group=ADJ – grupa pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię opartą o związki platyny jako leczenie adjuwantowe, określone początkiem stosowania do 120 dni po radykalnej resekcji; **group=NAW** – grupa pacjentów, u których zastosowano chemioterapię opartą o związki platyny jako leczenie nawrotu, określonego początkiem leczenia po upływie 120 dni od radykalnej resekcji; **group=NEO** – grupa pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o związki platyny przez radykalną resekcję

Log-rank – test oceniający istotność różnic pomiędzy krzywymi przeżycia. Hipoteza zerowa zakłada brak różnic w rozkładzie przeżycia pomiędzy krzywymi reprezentującymi grupy terapeutyczne

Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów poddanych radykalnej cystektomii, którzy kwalifikują się do chemioterapii z wykorzystaniem związków platyny

Tabela 9. Wyniki analizy przeżycia dla pacjentów z radykalną resekcją pęcherza moczowego, którzy kwalifikowali się do leczenia związkami platyny włączonych do analizy przeżycia

PARAMETR	ADJ	NAW	NEO
Mediana	21,62	27,79	33,12
95% CI	(19,91; 23,79)	(25,89; 29,63)	(29,86; 37,19)

3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Raportowane wartości w refundacji aptecznej są zbliżone do cen z obwieszczenia MZ, jednak z uwagi na refundację produktów spoza obwieszczenia, w przypadku takrolimusu w maści jest to kwota sprawozdana przez aptekę. Analiza obciążenia została przeprowadzona w perspektywie płatnika publicznego, poprzez określenie łącznej kwoty refundacji u pacjentów (bez uwzględnienia dopłaty pacjentów).

Tabela 10. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów ze sprawozdaną cystektomią radykalną

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
AOS	2 993	4 205	5 181	5 887	6 425	6 952	7 110	7 236	5 563
	1,96	2,98	3,50	4,25	4,81	5,44	6,06	7,36	3,49
	661,84 zł	730,55 zł	778,11 zł	762,90 zł	754,12 zł	787,78 zł	879,07 zł	1 020,94 zł	651,08 zł
szpit.	3 135	3 777	4 266	4 388	4 550	4 622	4 432	4 186	2 256
	47,47	55,77	57,51	63,07	68,86	76,15	75,49	81,52	38,10
	15 536,93 zł	14 904,49 zł	14 729,77 zł	14 938,88 zł	15 322,35 zł	16 925,74 zł	17 787,57 zł	19 548,80 zł	17 521,26 zł
res.	1 679	1 729	1 884	1 932	1 942	1 909	2 034	2 003	970
	27,06	28,75	30,53	31,94	32,20	36,63	39,42	40,32	20,76
	16 763,08 zł	16 820,58 zł	16 850,64 zł	17 153,34 zł	17 665,72 zł	19 951,17 zł	20 320,83 zł	20 976,47 zł	21 384,35 zł
CHT	477	827	1 003	1 153	1 140	1 192	1 197	1 265	606
	0,41	0,58	0,63	0,72	0,73	0,74	0,72	0,73	0,29
	850,40 zł	696,98 zł	628,32 zł	621,54 zł	639,23 zł	622,31 zł	605,49 zł	574,37 zł	486,00 zł
COVID	-	-	-	-	-	-	-	85	44
	-	-	-	-	-	-	-	0,32	0,24
	-	-	-	-	-	-	-	3 774,83 zł	5 570,50 zł
paliat.	241	497	625	720	839	872	884	955	657
	0,71	1,76	1,99	3,74	4,64	5,30	5,71	6,65	3,81
	3 068,79 zł	3 633,38 zł	3 492,03 zł	5 281,46 zł	5 709,73 zł	6 214,19 zł	6 512,98 zł	6 992,53 zł	6 039,85 zł

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej substancji czynnej będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

AOS – wizyty w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej; **szpit.** – koszty leczenia szpitalnego; **res.** – resekcje pęcherza moczowego; **CHT** – koszty poniesione przez płatnika na refundację związków platyny, metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny, **COVID** – świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19; **paliat.** – opieka paliatywna i hospicyjna

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Ankietowana przez Agencję Konsultant Wojewódzka dr Filipczyk-Cisarż wskazała, że ok. 9 000 to pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL z potwierdzonym badaniem histopatologicznym wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu. Z tego ok 25% jest operowanych tj. ok 2 250 w tym u ok. 20% nie zastosowano chth neoadjuwantowej tj. **ok 562**, u ok. 80% zastosowano chth neoadjuwantową tj **ok 1 800** pacjentów. Ekspert oszacowała, że nowych zachorowań w ciągu roku może być ok. 6 000. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to prawdopodobnie 80%. Jako źródło informacji wskazano KRN, Onkologia Kliniczna pod red M. Krzakowskiego Zalecenia Postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach nowotworowych – PUO, PTOK, szacunek własny.

Drugi z ankietowanych Konsultant Wojewódzki dr Bal przedstawił szacunki, zgodnie z którymi kryteria programu mogą być obecnie spełnione przez **150 pacjentów**, 100 kolejnych będzie pojawiać się rocznie jako nowe zachorowania. Podobnie jak w przypadku dr Filipczyk Cisarż odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją oszacowano na 80%. Z uzasadnienia wynika, że wśród 6 400 zachorowań C67 (w zapisach programu lekowego konieczna jest cystektomia więc inne raki z komponentą urotelialną nie wchodzą do leczenia) 95% stanowią raki pęcherza urotelialne (TCC), wśród których 90% stanowią raki w stadium poniżej pT2. Szacuje się że wśród około 1 200 chorych z zaawansowaniem co najmniej pT2 50% stanowią pacjenci będący kandydatami do leczenia radykalnego, następnie u 30-40% tych chorych komórki raka będą wykazywać ekspresję PD-L1 powyżej 1% [**ok. 210**].

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: <https://ptok.pl/>,
- European Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/>,
- National Comprehensive Cancer Network: <https://www.nccn.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.05.2023 r. W jego wyniku odnaleziono 3 dokumenty, polskie wytyczne PTOK 2022, europejskie wytyczne ESMO 2021 oraz amerykańskie wytyczne NCCN z 2023 r.

Ze względu na treść proponowanego programu lekowego (pierwotna lokalizacja guza w pęcherzu moczowym), opis wytycznych klinicznych zawężono do tych, które odnoszą się do **urotelialnego raka pęcherza moczowego** naciekającego mięśniówkę.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka pęcherza Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego oraz górnego odcinka układu moczowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę chorym po radykalnej cystektomii/ cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, B). • Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znamienne rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby (I, A). • Rekomenduje się chemioterapię uzupełniającą opartą o schemat GC lub GK (GFR < 50 ml/min) u chorych na raka urotelialnego górnych dróg moczowych, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, A). • Rekomenduje się udział w badaniach klinicznych nad rolą okołoperacyjnej terapii systemowej. <p>Leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii: Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę rokowania oraz lepszą tolerancję leczenia. Przeprowadzono jest kilka badań III fazy nad rolą monoterapii atezolizumabem, niwolumabem, pembrolizumabem jako leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii/ cystoprostatektomii. (...) Wstępne wyniki kolejnego badania III fazy (Check-Mate 274) nad rocznym leczeniem uzupełniającym niwolumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu raka urotelialnego dróg moczowych, opublikowane na kongresie ASCO GU w 2021 roku wskazały na istotną poprawę DFS; mediana wyniosła 21 vs. 10,9 miesiąca, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W badaniu uczestniczyło 709 chorych. Oczekiwane są pełne wyniki badania. Na obecnym etapie adjuwantowa immunoterapia u chorych na raki urotelialne nie jest rekomendowana.</p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka pęcherza Leczenie raka pęcherza naciekającego mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu raka pęcherza naciekającego mięśniówkę zaleca się 3-4 cykle neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie. [I, A]. • Istnieją słabe dowody wspierające stosowanie adjuwantowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów, którzy nie otrzymali terapii neoadjuwantowej [II, B]. Preferowana jest chemioterapia neoadjuwantowa. • Wyniki dotyczące zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w adjuwantowym leczeniu raka urotelialnego są niespójne [I, A]. Aby zostały one uznane za rekomendowaną terapię standardową wymagana jest udokumentowana przewaga w zakresie OS [I, D].
NCCN 2.2023 (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne dotyczące raka pęcherza Terapia adjuwantowa raka pęcherza naciekającego mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze stopniem zaawansowania pT3-pT4a lub pN+, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie należy rozważyć adjuwantową chemioterapię opartą na platynie (terapia preferowana) lub terapię adjuwantową niwolumabem. [2A] • U pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie należy rozważyć niwolumab. [2A] • U pacjentów ze stopniem zaawansowania pT3-4 z pozytywnym wynikiem w węzłach chłonnych/ marginesie w czasie operacji należy rozważyć adjuwantową radioterapię. [2B]

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie terapii adjuwantowej opartej na cisplatynie u pacjentów, którzy nie otrzymali cisplatyny jako leczenia neoadjuwantowej, jednakże wytyczne PTOK 2022 i ESMO 2021 podnoszą, iż taka terapia nie poprawia znamienne rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby.

Odnosnie do zastosowania niwolumabu zdania są podzielone, wytyczne polskie (PTOK 2022) oraz europejskie (ESMO 2021) nie rekomendują stosowania adjuwantowej immunoterapii z uwagi na brak pełnych wyników badań klinicznych (brak udokumentowanej przewagi w zakresie przeżycia całkowitego). Wytyczne amerykańskie (NCCN 2023) wskazują niwolumab jako alternatywę dla adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie, jednakże terapią preferowaną pozostaje chemioterapia z cisplatyną.

Wytyczne NCCN 2023 rekomendują niwolumab u pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których wcześniej zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano dwie odpowiedzi.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr Filipczyk-Cisarż	Dr Bał
Aktualnie stosowane technologie	DDP + GEM ⁸ 80% Nivolumab 0% ddMVAC ⁹ 20%	Pacjenci, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie adj CHT 30% adj RTH 40% obserwacja 30% Pacjenci po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie adj RTH 60% obserwacja 40%
Najskuteczniejsza technologia	Nivolumab	adj RTH
Uzasadnienie	NCCN, ESMO, Zalecenia Postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych urologicznych	-
Problemy	Nie widzę	-

⁸ nazywany również schematem GC – gemcytabina 1250 mg/m² (d1,8) + cisplatyna 35 mg/m² (d1,8) co 21 dni

⁹ zintensyfikowana wersja standardowego MVAC – metotretsat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; rytm podawania co 28 dni

3.5. Refundowane technologie medyczne

Ze względu na szczegółową treść ocenianego wskazania jakim jest uzupełniająca immunoterapia u pacjentów po radykalnej cystektomii raka pęcherza moczowego wywodzącego się z urotelium wskazano, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 29), finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty z katalogu chemioterapii.

Szczegółowe dane dotyczące wielkości opakowań zamieszczono w załączniku.

Tabela 13. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

substancja czynna	refundowane produkty	koszt NFZ za mg substancji (dane za 2022 rok)
carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml Carboplatin Accord, konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzyk., 10 mg/ml	0,2161
cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do inf., 1 mg/ml Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do inf., 1 mg/ml	0,4945
gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml Gemsol, konc. do sporządzania r-ru do inf., 40 mg/ml	0,0472
methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg Methotrexat - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml Metotreksat Accord, konc. do sporządzania r-ru do inf., 100 mg/ml	0,0587
doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do inf., 10/ 50/ 100/ 200 mg Doxorubicinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do inf., 2 mg/ml	0,6613

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brak aktywnego leczenia schematy wielolekowe oparte o związki platyny (dodatkowy)	stosowanie terapii uzupełniającej w leczeniu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce nie jest postępowaniem standardowym i nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. W związku z tym, <u>nie uwzględniono chemioterapii adjuwantowej jako komparatora</u> dla niwolumabu w analizowanej populacji chorych. Uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia. Mając na uwadze, że w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie <u>nie są postępowaniem standardowym</u> można je rozważyć wyłącznie jako komparator dodatkowy	wybór niepełny

Odnalezione polskie, europejskie i amerykańskie wytyczne kliniczne zgodnie zalecają **adjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny**, zwłaszcza u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii opartej na platynie w ramach terapii neoadjuwantowej. Co więcej, wytyczne amerykańskie (NCCN 2023), wskazują, że adjuwantowa chemioterapia z cisplatiną jest terapią preferowaną nad terapią niwolumabem.

Ponadto, dane NFZ dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w ocenianej populacji adjuwantowa chemioterapia w oparciu o związki platyny **jest istniejącą praktyką w Polsce** wykorzystywaną u znacznej części populacji docelowej.

Tym samym u pacjentów, którzy **nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny** właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest adjuwantowa chemioterapia zawierająca platynę, zaś w przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe – brak aktywnego leczenia.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC;	Niezgodna z kryteriami włączenia	Populacja szersza niż docelowa
Interwencja	niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL)	Inne niż wymienione	Interwencja wybrana prawidłowo
Komparator	Placebo	Inne niż wymienione	Wybór prawidłowy, niepełny
Punkty końcowe	Skuteczność: przeżycie wolne od choroby (DFS); przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS); czas do nawrotu choroby (TTR); przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS); kontrola choroby lokoregionalnej (LRC); przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2); wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby, zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach	Punkty końcowe dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
Typ badań	- prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną, pełnotekstowe - publikacje w językach: polskim i angielskim	min. pogładowy i przeglądowy charakter publikacji; badania opisowe; badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych; badania porównujące różne dawki / schematy leczenia niwolumabem, badania w populacji rasy innej niż kaukaska; badania z liczbą chorych leczonych niwolumabem mniejsza niż 10;	Prawidłowe założenia

Populacja

Populacja w kryteriach włączenia jest szersza niż populacja docelowa i obejmuje pacjentów po radykalnej resekcji MIUC¹⁰, natomiast kryteria włączenia do programu dotyczą pacjentów po radykalnej cystektomii.

Komparatory

Zgodnie z rekomendacjami PTOK 2022 u chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii, u których nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej można rozważyć adjuwantową chemioterapię systemową opartą o związki platyny. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe – brak aktywnego leczenia.

¹⁰ MIUC (ang. muscle invasive urothelial carcinoma) rak urotelialny naciekający błonę mięśniową

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych organizacji (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC).

Jako datę wyszukiwania podano 9.12.2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 16 maja 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteriów włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z PLC:

- CheckMate 274 (Bajorin 2021, Witjes 2022, raport EMA, Galsky 2022), obejmujące pacjentów z inwazyjnym rakiem urotelialnym po radykalnej resekcji

Do badania włączono pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (chorzy ze stanem patologicznym ypT2-pT4a lub ypN+, którzy przyjmowali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie lub chorzy ze stanem patologicznym pT3-pT4a lub pN+, którzy nie przyjmowali chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się lub odmówili stosowania terapii adjuwantowej opartej na cisplatynie).

Badanie CheckMate 274 jest badaniem niezakończonym. Ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego, wyniki były niedojrzałe. Zakończenie badania jest planowane na 2027 rok.

Wnioskodawca włączył 3 badania wtórne dotyczące wnioskowanej populacji (NICE 2022, Monteiro 2022 i Mo 2022). W wszystkich badaniach wtórnych jedyną włączoną publikacją dotyczącą stosowania niwolumabu było CheckMate 274. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawiania wyników badań wtórnych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 274 <i>Źródło finansowania:</i> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 156 ośrodki w 29 krajach Ameryki Północnej, Południowej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii</p> <p>Randomizacja: Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (ang. interactive voice response system, IVRS).</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje: Niwolumab 240 mg IV Q2W Placebo</p> <p>Mediana czasu obserwacji: Mediana czasu obserwacji NIV: 20,9 mies. placebo: 19,5 mies.</p> <p>Badanie w toku.</p> <p>Liczba pacjentów: NIV: N=353 PLC: N=356</p> <p>Liczba pacjentów z PD-L1\geq1%: NIV: N=140 PLC: N=142</p>	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stan po radykalnej resekcji chirurgicznej, R0 (inwazyjny rak urotelialny), wykonanej w ciągu 120 dni; rak urotelialny (wywodzącego się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej), potwierdzonego badaniem histopatologicznym, charakteryzującego się wysokim ryzykiem nawrotu w ocenie patologa, zgodnie z jednym z dwóch poniższych scenariuszy: osoby, które nie otrzymały chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pN+ i nie kwalifikują się lub odrzucają uzupełniającą chemioterapię cisplatiną; chorzy, którzy otrzymują się do terapii cisplatiną mogą być uczestnikami niniejszego badania o ile odmówią przyjęcia dostępnej dla nich chemioterapii uzupełniającej; chorzy którzy otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie: ypT2-pT4a lub ypN+; w badaniu histopatologicznym dominuje utkanie raka urotelialnego. Akceptowalne są ogniska o różnej histologii. status „wolny od choroby”, zdefiniowany jako brak klinicznych lub radiograficznych dowodów świadczących o nawrocie choroby, udokumentowanych pełnym badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. klasyfikacja na podstawie poziomu PD-L1 (\geq1%, <1%, pośredni) przez laboratorium centralne. szacowana długość życia \geq6 miesięcy, status sprawności 0 lub 1 zgodnie z ECOG, odpowiednia ocena hematologiczna, funkcjonowanie nerek i wątroby, WBC \geq2000 /μl; neutrofile \geq1500 /μl; płytki krwi \geq100 x 10³ /μl; hemoglobina \geq9,0 g/dl; kreatynina w surowicy \leq1,5 ULN lub CrCl \geq 30 ml/min (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a), AST \leq3 x ULN; ALT \leq3 x ULN; bilirubina całkowita \leq1,5 x ULN, mężczyźni i kobiety w wieku \geq18. lat, kobiety niekarmiące piersią, z negatywnym testem ciążyowym, zgoda na antykoncepcje do upływu 5 miesięcy od ukończenia leczenia, mężczyźni aktywni seksualnie - zgoda na antykoncepcje poprzez czas trwania leczenia badanym lekiem plus 7 miesięcy od zakończenia leczenia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKL str. 45 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS) u chorych z ekspresją PD-L1 (\geq 1% wybarwionych komórek nowotworowych) <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. non-urothelial tract recurrence free survival, NUTRFS). przeżycie specyficzne dla choroby (ang. disease specific survival, DSS). <p>Eksploracyjne punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólny profil bezpieczeństwa; przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. metastasis-free survival, DMFS); czas do nawrotu choroby (ang. time to recurrence, TTR); przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. locoregional disease free survival, LRDFS); kontrola lokoregionalna (ang. locoregional control, LRC); czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (zdefiniowanej przez badacza) po zastosowaniu kolejnej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej lub rozpoczęcia drugiej kolejnej przeciwnowotworowej terapii systemowej bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze (ang. second progression-free survival, PFS2); <p>Dodatkowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. Health Related Quality of Life, HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer General Cancer Module); ocena ogólnego stanu zdrowia chorego za pomocą kwestionariusza EuroQoL EQ-5D-3L (ang. 5-level EuroQoL 5 Dimensions).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonego badania zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo określono podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badanie pierwotne oznaczono jako podtyp IIA. Oceny dokonało dwóch niezależnie pracujących analityków.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań w skali Jadad. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepelna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników
CheckMate 274	niskie	niskie	niskie	nieznane*	niskie	nieznane**

* brak informacji o zaślepieniu oceny efektów

** brak opisu dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, nie przedstawiono wyników dotyczących m. in. przeżycia całkowitego, ze względu na niedojrzałość wyników (nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń dla populacji z PD-L1 \geq 1%).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Ograniczeniem badania jest relatywnie mała ilość pacjentów, reprezentujących różnorodne mniejszości.

Badanie CheckMate 274 jest w toku - zaplanowana jest dalsza obserwacja pacjentów. Do tej pory przeprowadzono jedną analizę okresową. Przedstawiona analiza okresowa jest ograniczona krótkimi okresami trwania obserwacji, jednak przy medianie czasu obserwacji wynoszącej ok. 20 miesięcy już u 48,2% pacjentów w grupie niwolumabu oraz u 57,3% zareportowano wystąpienie nawrotu choroby lub zgonu. Dodatkowo, ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego – wyniki były niedojrzałe - nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń dla populacji z PD-L1 \geq 1%. Wyniki OS oraz innych nieocenionych jeszcze drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (zgodnie z przyjętym protokołem), otrzymane po dłuższych okresach obserwacji, zapewnią większy wgląd w skuteczność niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze badania pokazują, że przeżycie wolne od choroby po 2 lub 3 latach jest silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (Fajkovic 2013, Sonpavde 2011, Kim 2015, Rink 2012, Rink 2013). Należy zaznaczyć, że w przypadku raportu oceny technologii medycznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (opublikowanego na stronie AOTMiT w 2019 r.) wyniki badania CheckMate 238 w zakresie m. in. przeżycia wolnego od nawrotu choroby i przeżycia wolnego od przerzutów odległych (analogicznie jak w niniejszym raporcie brak wyników w zakresie przeżycia całkowitego) były wystarczające do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w styczniu 2021 r. W przypadku terapii adjuwantowej głównym celem jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. W badaniach terapii adjuwantowych wykazanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby.

Biorąc pod uwagę ograniczenie wnioskowanego wskazania (zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA), dotyczącego stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych z PD-L1 \geq 1% z badania CheckMate 274. W przypadku analizy bezpieczeństwa w opublikowanych dowodach naukowych do badania CheckMate 274 nie przedstawiono wyników dla populacji z PD-L1 \geq 1%, w związku z tym przedstawiono wyniki otrzymane w populacji całkowitej, tj. chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii.

Uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem jest fakt, że badanie CheckMate 274 jest badaniem niezakończonym. Ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dwóch drugorzędowych punktów końcowych. Dla przeżycia całkowitego wyniki były „niedojrzałe” i nie osiągnięto założonej w protokole liczby zdarzeń OS dla populacji z PD-L1 \geq 1%. Wyniki dla przeżycia specyficznego dla choroby (ang. disease specific survival, DSS), także zostaną ocenione w dłuższej perspektywie. Zakończenie badania CheckMate 274 jest planowane na **2027 rok**.

Wnioskodawca w swoich analizach przedstawił dodatkowo wyniki z dłuższych okresów obserwacji, pochodzące z abstraktów Galsky 2022 oraz ASCO 2023, w których wykazano utrzymujące się korzyści kliniczne. Ze względu na brak publikacji pełnotekstowych odstąpiono od przedstawiania ww. wyników w AWA.

Zgodnie z analizą wyników w subpopulacjach dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od choroby), istotna statystyczna przewaga na korzyść niwolumabu była obserwowana wyłącznie u chorych, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową terapię opartą na cisplatynie. U pacjentów, u których nie przeprowadzono wcześniej neoadjuwantowej terapii opartej na cisplatynie nie wystąpiły różnice w zakresie przeżycia wolnego od choroby między grupą leczoną niwolumabem a placebo.

Do badania CheckMate 274 kwalifikowano pacjentów po radykalnej resekcji w raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, czyli umiejscowionego w pęcherzu lub górnych drogach moczowych (miedniczka nerkowa lub moczowód). Natomiast zgodnie z projektem programu lekowego do leczenia będą kwalifikowane osoby po cystektomii radykalnej. W związku z powyższym populacja z badania CheckMate 274 jest szersza niż docelowa.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w leczeniu uzupełniającym analizowanej populacji chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową. Niwolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 24.02.2022 r., co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwagi analityków Agencji

Wytyczne PTOK 2022, ESMO 2021, NCCN 2023 oraz eksperci kliniczni, do których zwróciła się Agencja rekomendują zastosowanie terapii adjuwantowej opartej na cisplatynie u pacjentów, którzy nie otrzymali cisplatyny jako leczenia neoadjuwantowego. W związku z powyższym chemioterapia oparta na cisplatynie powinna zostać uwzględniona jako komparator.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej niwolumabu w porównaniu z placebo w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne CheckMate 274. Wyniki zaprezentowano na podstawie pełnotekstowej publikacji Bajorin 2021, Witjes 2022 (dot. jakości życia) oraz informacji z clinicaltrials.gov.

Badanie CheckMate 274 jest badaniem niezakończonym. Całkowity czas trwania badania od rozpoczęcia randomizacji do końcowej analizy DFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniesie 53 miesiące. Dodatkowa obserwacja przeżycia może trwać do 5 lat od czasu pierwotnej analizy DFS. Ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dwóch drugorzędowych punktów końcowych - dotyczących przeżycia całkowitego – wyniki były „niedojrzałe” i nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń OS dla populacji z PD-L1 \geq 1%, a także dla przeżycia specyficznego dla choroby (ang. disease specific survival, DSS), które zostaną ocenione w dłuższej perspektywie.

Charakterystyka populacji

Do badania CheckMate 274 włączono osoby dorosłe, ze średnią wieku wynoszącą 65,6 lat. Mężczyźni stanowili 76,2%. Pacjentów rasy kaukaskiej było 75,6%. Liczba osób włączonych do badania to 353 w grupie niwolumabu (w tym 140 z PD-L1 \geq 1%) oraz 356 w grupie placebo (w tym 142 z PD-L1 \geq 1%).

Pacjenci po chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie stanowili 43,3% w grupie badanej i 43,5% w grupie placebo. W populacji ITT 53,3% pacjentów w grupie niwolumabu i 56,3% osób w grupie placebo przerwało leczenie. Najczęstszym powodem był nawrót choroby (25,6% w grupie niwolumabu i 42,2% w grupie placebo).

Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,9 miesiąca wśród pacjentów, którzy otrzymywali NIVO i 19,5 miesiąca wśród tych, którzy otrzymywali placebo (minimalny czas obserwacji, 5,9 miesiąca).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) to czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nawrotu. Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 \geq 1% uzyskana mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w grupie NIVO (95% CI 22,01 – na), natomiast w grupie PLC wyniosła 8,41 (95% CI 5,59 - 21,19). Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIVO w porównaniu z PLC HR=0,55 [98,72% CI 0,35; 0,85].

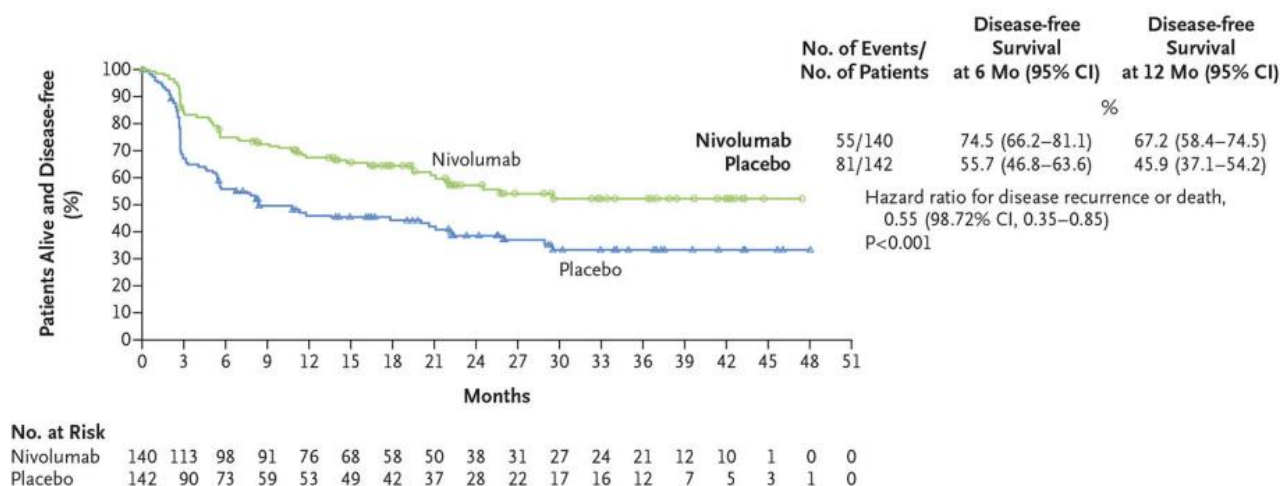
Tabela 18. Mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji z poziomem ekspresji PD-L1 \geq 1%

Punkt końcowy	NIVO, N=140 Mediana [95% CI]	PLC, N=142 Mediana [95% CI]	HR [98,72% CI]
Przeżycie wolne od choroby [mies.]	NA [22,01 – na]	8,41 [5,59 - 21,19]	0,55 [0,35; 0,85]

Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6 miesiącach, wynosił 74,5% w grupie niwolumabu i 55,7% w grupie placebo (OR= 2,30 [95%CI: 1,39; 3,81]), po 12 miesiącach odsetek wyniósł kolejno 67 % oraz 46% (OR=2,42 [95%CI: 1,49; 3,92]). Uzyskane różnice między grupami były istotne statystycznie.

Tabela 19. 6-miesięczne i 12-miesięczne przeżycie wolne od choroby (DFS) w subpopulacji z PD-L1 \geq 1%

Punkt końcowy	NIVO % (n/N)	PLC % (n/N)	OR [95%CI]	RD [95%CI]
Przeżycie wolne od choroby [6-mies.]	74,5% (104/140)	55,7% (79/142)	2,30 [1,39; 3,81]	0,19 [0,08; 0,30]
Przeżycie wolne od choroby [12-mies.]	67,2% (94/140)	45,9 (65/142)	2,42 [1,49; 3,92]	0,21 [0,10; 0,33]



Rysunek 2. Przeżycie wolne od choroby w subpopulacji PD-L1 ≥1%

Poniżej przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby w subpopulacjach, w zależności od pierwotnej lokalizacji guza oraz subpopulacji, u której zastosowano neoadjuwantową terapię opartą na cisplatynie.

Zgodnie z wynikami ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie NIV w porównaniu z PLC w subpopulacji pierwotnie z guzem zlokalizowanym w pęcherzu moczowym (HR=0,62, CI95%: 0,49-0,78). Dla pacjentów z guzem zlokalizowanym w miednicznym nerkowej oraz moczowodzie nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między grupami.

W subpopulacji osób, u których zastosowano neoadjuwantową terapię opartą na cisplatynie odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko nawrotu choroby w grupie NIV w porównaniu z PLC (HR=0,52, CI95% 0,38-0,71). U pacjentów, u których nie przeprowadzono ww. terapii nie wystąpiły różnice w zakresie przeżycia wolnego od choroby. Szczegółowe wyniki podano poniżej.

Subgroup	No. of Patients	Nivolumab <i>no. of events/no. of patients</i>	Placebo <i>no. of events/no. of patients</i>	Hazard Ratio for Disease Recurrence or Death (95% CI)
Initial tumor origin				
Urinary bladder	560	129/279	166/281	0.62 (0.49–0.78)
Renal pelvis	96	24/44	25/52	1.23 (0.67–2.23)
Ureter	53	17/30	13/23	1.56 (0.70–3.48)
Previous neoadjuvant cisplatin therapy				
Yes	308	70/153	100/155	0.52 (0.38–0.71)
No	401	100/200	104/201	0.92 (0.69–1.21)

Rysunek 3. Wyniki przeżycia wolnego w wybranych subpopulacjach dla ITT

Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) to czas, jaki upłynął od dnia randomizacji do dnia pierwszego miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego które z powyższych wystąpiło jako pierwsze. Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 ≥1% uzyskana mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym nie została osiągnięta w grupie NIV (95% CI 24,6 – na), natomiast w grupie PLC wyniosła 10,8 (95% CI 5,7 - 22,1). Ryzyko nawrotu poza układem moczowym było istotnie statystycznie niższe o 46% w grupie NIV w porównaniu z PLC HR= 0,54 [95%CI: 0,39; 0,77].

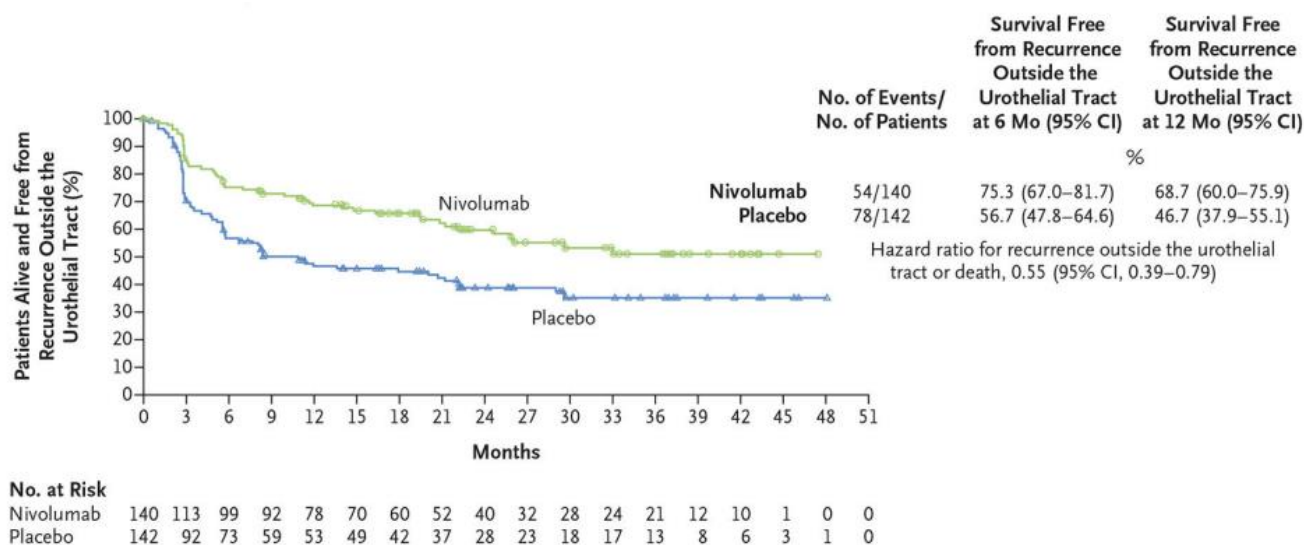
Tabela 20. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) w subpopulacji z poziomem ekspresji PD-L1 ≥1%

Punkt końcowy	NIVO, N=140 Mediana [95% CI]	PLC, N=142 Mediana [95% CI]	HR [98,72% CI]
Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) [mies.]	NA [24,6 – na]	10,8 [5,7 - 22,1]	0,54 [0,39; 0,77]

Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od nawrotu poza układem moczowym po 6 miesiącach, wynosił 75,3% w grupie niwolumabu i 56,7% w grupie placebo (OR=2,26 [95%CI 1,36 - 3,75]), po 12 miesiącach odsetek wyniósł kolejno 68,7% oraz 46,7% (OR=2,51 [95%CI 1,55 - 4,08]). Uzyskane różnice między grupami były istotne statystycznie.

Tabela 21. 6-miesięczne i 12-miesięczne przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) w subpopulacji z PD-L1 \geq 1%

Punkt końcowy		NIV % (n/N)	PLC % (n/N)	OR [95%CI]	RD [95%CI]
Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)	6-mies.	75,3% (105/140)	56,7% (81/142)	2,26 [1,36; 3,75]	0,18 [0,07; 0,29; 0,30]
	12-mies.	68,7% (96/140)	46,7% (66/142)	2,51 [1,55; 4,08]	0,22 [0,11; 0,33]



Rysunek 4 Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) w subpopulacji PD-L1 \geq 1%

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)

Przeżycie wolne od przerzutów odległych zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do dnia pojawienia się pierwszych przerzutów odległych (nie miejscowych) lub dnia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze.

Zgodnie z publikacją Bajorin 2021 wykazano, że stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo związane było z istotnym statystycznie niższym o 39% ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych (HR=0,61 [95%CI: 0,42; 0,90]). Obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe do 6. miesiąca terapii (79% vs 66%; OR=1,93 [95%CI: 1,14; 3,29]), oraz do 12 miesiąca terapii (73% vs 56%; OR=2,14 [95%CI: 1,30; 3,52]).

Jakość życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 274 oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-C30 oraz EQ-5D. Uzyskane wyniki wskazują na brak znaczącej różnicy w pogorszeniu jakości życia między pacjentami, którzy otrzymywali niwolumab i tymi, którzy otrzymywali placebo.

Ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% było istotnie statystycznie mniejsze o 37% w grupie niwolumabu w ocenie EQ-5D-3L VAS: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93].

W ocenie jakości życia wg EORTC-C30 ryzyko dotyczące pogorszenia się stanu zdrowia było niższe w grupie NIV w porównaniu do placebo, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Tabela 22. Ocena jakości życia w subpopulacji z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$

Punkt końcowy/domena	NIVO, N=123 Zmiana LSM [95%CI]	PLC, N=128 Zmiana LSM [95%CI]	różnica LSM [95%CI]	MID	HR [95% CI]
EQ-5D-3L					
VAS	2,88 [-0,09; 5,85]	-1,35 [-4,43; 1,73]	4,24 [0,01; 8,46]	-7	0,63 [0,42; 0,93]
EORTC QLQ-C30					
GHS/QoL	4,44 [2,07–6,82]	2,43 [0,01–4,85]	2,01 [-1,34; 5,36]	-4	0,88 [0,55; 1,40]
PF	2,22 [0,26–4,18]	0,53 [-1,47; 2,52]	1,69 [-1,07; 4,46]	-5	0,98 [0,61; 1,57]
RF	4,24 [1,28–7,20]	1,08 [-1,92; 4,08]	3,16 [-1,00; 7,32]	-6	0,84 [0,56; 1,27]
zmęczenie	-4,03 [-6,40; -1,66]	-3,00 [-5,42; -0,58]	-1,03 [-4,38; 2,32]	+5	0,97 [0,67; 1,39]

GHS/QoL (ang. global health status/quality of life) – ogólny stan zdrowia/jakość życia; MID (ang. minimally important difference) – minimalnie istotna różnica; PF (ang. physical functioning) – funkcjonowanie w sferze fizycznej; RF (ang. role functioning) – funkcjonowanie w kontekście roli pełnionej w społeczeństwie; VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z placebo w oparciu o randomizowane badanie kliniczne ChackMate 274. Do oceny włączono chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii (niwolumabu lub placebo). Dostępne wyniki dotyczą całej populacji ITT, bez podziału na poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$. Zgodnie z informacją autorów badania profil bezpieczeństwa subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$ był zbliżony do profilu bezpieczeństwa populacji ITT.

Mediana czasu ekspozycji na niwolumab wynosiła 8,8 mies. [zakres: 0; 12,5 mies.] oraz na placebo 8,2 mies. [zakres: 0; 12,6 mies.].

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (99% vs 95%; OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,63], zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (43% vs 37%; OR=1,28 [95%CI: 0,95; 1,74]). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (78% vs 56%; OR=2,77 [95%CI: 1,99; 3,84]). Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (30% vs 30%; OR=0,97 [95%CI: 0,70; 1,35] oraz 24% vs 23%; OR=1,05 [95%CI: 0,74; 1,50]). Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (9% vs 2%; OR=4,89 [95%CI: 2,13; 11,23]).

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ChackMate 274.

Punkt końcowy	NIVO % (n/N)	PLC % (n/N)	OR [95%CI]	RD [95% CI]
≥ 1 AE	99% (347/351)	95% (332/348)	4,18 [1,38; 12,63]	0,03 [0,01; 0,06]
≥ 1 AE, st. ≥ 3	43% (150/351)	37% (128/348)	1,28 [0,95; 1,74]	0,06 [-0,01; 0,13]
AE związane z leczeniem	78% (272/351)	56% (193/348)	2,77 [1,99; 3,84]	0,22 [0,15; 0,29]
Ciężkie AE	30% (104/351)	30% (105/348)	0,97 [0,70; 1,35]	-0,01 [-0,07; 0,06]
Ciężkie AE, st. ≥ 3	24% (83/351)	23% (79/348)	1,05 [0,74; 1,50]	0,01 [-0,05; 0,07]
Ciężkie ZN związane z leczeniem	9% (32/351)	2% (7/348)	4,89 [2,13; 11,23]	0,07 [0,04; 0,10]

Do częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u >10% pacjentów w którejkolwiek z grup należały: biegunka, świąd, wysypka oraz zmęczenie. Istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów niż placebo występowały przypadki biegunki, świądu, wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenia niedoczynności i nadczynności tarczycy. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej należały infekcja dróg moczowych oraz progresja nowotworu złośliwego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Częste zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ChackMate 274 odnotowane $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup

Punkt końcowy	NIVO % (n/N)	PLC % (n/N)	OR [95%CI]	RD [95% CI]
≥ 1 AE				
Biegunka	17% (59/351)	11% (38/348)	1,65 [1,06; 2,55]	0,06 [0,01; 0,11]
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	6% (20/351)	3% (11/348)	1,85 [0,87; 3,92]	0,03 [-0,01; 0,06]
Świąd	23% (81/351)	12% (40/348)	2,31 [1,53; 3,49]	0,12 [0,06; 0,17]
Wysypka	15% (53/351)	6% (19/348)	3,08 [1,78; 5,32]	0,10 [0,05; 0,14]
Wysypka plamisto-grudkowa	5% (19/351)	1% (4/348)	4,92 [1,66; 14,62]	0,04 [0,02; 0,07]
Niedoczynność tarczycy	10% (34/351)	1% (5/348)	7,36 [2,84; 19,05]	0,08 [0,05; 0,12]
Nadczynność tarczycy	9% (33/351)	<1% (3/348)	11,93 [3,62; 39,29]	0,09 [0,05; 0,12]
Zmęczenie	17% (61/351)	12% (42/348)	1,53 [1,00; 2,34]	0,05 [0,007; 0,11]
Podwyższony poziom lipazy	10% (34/351)	6% (20/348)	1,76 [0,99; 3,12]	0,04 [-0,00; 0,08]
Podwyższony poziom amylazy	9% (33/351)	6% (20/348)	1,70 [0,96; 3,03]	0,04 [-0,003; 0,08]
Astenia	7% (24/351)	5% (17/348)	1,43 [0,75; 2,71]	0,02 [-0,02; 0,05]
Nudności	7% (24/351)	4% (13/348)	1,89 [0,95; 3,78]	0,03 [-0,002; 0,06]
Obniżony apetyt	6% (20/351)	3% (11/348)	1,85 [0,87; 3,92]	0,03 [-0,01; 0,06]
Ciężkie AE				
Infekcje dróg moczowych	3% (9/351)	6% (21/348)	0,41 [0,18; 0,91]	-0,03 [-0,06; -0,005]
Progresja nowotworu złośliwego	2% (8/351)	5% (19/348)	0,40 [0,17; 0,94]	-0,03 [-0,06; -0,003]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – niwolumab w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4122), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (31%), biegunka (26%), kaszel (24%), wysypka (24%), nudności (23%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (18%), zaparcie (17%), duszność (17%), ból brzucha (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), wymioty (14%), ból głowy (13%) i obrzęk (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4122). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$) lub często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (...). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 25. Działania niepożądane występujące często lub bardzo często opisane w ChPL Opdivo – niwolumab w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Limfocytopenia, niedokrwistość i leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia
	Często	Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Zaburzenia serca	Często	Częstoskurcz, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność, kaszel
	Często	Zapalenie płuc, wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
	Często	Zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka, świąd
	Często	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
	Często	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
	Często	Ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia.
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii.

- Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,6% (147/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (38/4122) i 1,8% (74/4122) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (32/4122) i <0,1% (1/4122) pacjentów. U sześciu pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,4 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 100 pacjentów (68,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,6 tygodnia (zakres: 0,1+–109,1+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

- Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,3% (631/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. I stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (409/4122) i 3,9% (160/4122) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,5% (61/4122) i <0,1% (1/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,9 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 565 pacjentów (90,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,4 tygodnia (zakres: 0,1–124,4+).

- Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 7,4% (306/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,0% (165/4122) i 1,7% (70/4122) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (59/4122) i 0,3% (12/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,0 tygodni (zakres: 0,1-120,0). Zaburzenia ustąpiły u 240 pacjentów (79,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,4+).

- Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,7% (112/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. I stwierdzono je odpowiednio u 1,6% (66/4122) i 0,7% (28/4122) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły

odpowiednio u 0,4% (17/4122) i <0,1% (1/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11,3 tygodnia (zakres: 0,1-79,1). Zaburzenia ustąpiły u 74 pacjentów (69,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,0 tygodni (zakres: 0,3-79,1+).

- Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 12,5% (516/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 6,1% (253/4122) i 6,2% (256/4122) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły u 0,2% (7/4122) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (3 przypadki stopnia 1., 5 przypadków stopnia 2., 7 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (5 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy i ostra niewydolność kory nadnerczy) (1 przypadek stopnia 1., 17 przypadków stopnia 2. i 8 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową) (1 przypadek stopnia 1., 4 przypadki stopnia 2. i 5 przypadków stopnia 3. oraz 2 przypadki stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1-126,7). Zaburzenia ustąpiły u 278 pacjentów (49,8%). Mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 44,1 tygodnia (zakres: 0,4-204,4+).

- Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 29,5% (1215/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,4% (924/4122) pacjentów. Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,7% (235/4122) i 1,4% (56/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,3 tygodnia (zakres: 0,1/121,1). Zaburzenia ustąpiły u 779 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (0,1–192,7+). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,2% (968/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) i < 0,1% (2/2094) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 671 pacjentów (69,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (0,1–268,7+).

- Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 3,9% (160/4122), w tym 9 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4.

- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 3,9% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,8% leukopenii; 9,6% limfocytopenii; 1,0% neutropenii; 1,9% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,7% zwiększenie aktywności AspAT; 2,4% zwiększenie aktywności AlAT; 0,9% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,7% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,7% hiperglikemii; 1,2% hipoglikemii; 4,2% zwiększenie aktywności amylazy; 7,4% zwiększenie aktywności lipazy; 5,2% hiponatremii; 1,7% hiperkaliemii; 1,4% hipokaliemii; 1,2% hiperkalcemii; 0,7% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 0,7% hipokalcemii, 0,9% hipoalbuminemii i <0,1% hipernatremii.

- Immunogenność

Spośród 3529 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących. Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,5% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Opdivo. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 68 702 pacjentów. 27 796 (41%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 25 360 (37%) z Europy, a 12 791 (19%) z Azji. Najwięcej działań zaraportowano w grupach wiekowych 45-64 lat oraz 65-74 lat. Większość zgłoszeń dotyczyło mężczyzn (58%).

Tabela 26. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Opdivo wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		20 327 (16%)
	zgon	7 157
	zmęczenie	2 915
	gorączka	2 151
	astenia	1 950
	zdarzenia niepożądane	1025
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		12 296 (10%)
	biegunka	3 553
	zapalenie jelita grubego	2 206
	nudności	1 803
	wymioty	1 264
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		10 088 (8%)
	duszność	2 105
	zapalenie płuc	1 972
	śródmiażdżowa choroba płuc	1 754
	kaszel	1 039
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (włączając polipy i cysty)		10 012 (8%)
	progresja nowotworu złośliwego	7 783
	przerzuty do centralnego układu nerwowego	364
Zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne		9 956 (8%)
	kwestie związane z celowością podania produktu	3 157
	zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label)	2 222
	zastosowanie w niewłaściwym wskazaniu	1 036

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 22.05.2023

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

W dniu 04.05.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Opdivo, nivolumab, niwolumab. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Opdivo skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo) 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. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w porównaniu z placebo z perspektywy NFZ w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym. Model Markowa z trzema stanami zdrowia – stan wolny od choroby, nawrót choroby i zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w CUA na podstawie badania CheckMate 274. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia operacyjnego i radioterapii oraz opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 274.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	Niwolumab	Placebo
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce placebo [redacted] [redacted] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania niwolumabu z placebo, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi. Analiza wrażliwości prawidłowa, testująca jednak niewielką liczbę parametrów. Wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównania z adjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

¹¹ 175 926 zł

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna, wybór komparatora i struktura modelu prawidłowe. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównania z adjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny, właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest adjuwantowa chemioterapia zawierająca platynę. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów niwolumabu oraz schematów DDMVAC i GEM+CIS (patrz uzupełnienie analiz s. 9).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dotyczących oceny niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównania z adjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu 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. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W ramach uzupełnień przedstawiono zestawienie wyników dla scenariusza istniejącego (bez leczenia niwolumabem) dla populacji 125 i 207 chorych (przechodzących na leczenie niwolumabem w scenariuszu nowym) vs 478 i 488 chorych (w tym populacja zmieniająca leczenie).

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (rozkład przeżycia wolnego od choroby dla NIV i PLA i powierzchnia ciała pacjentów).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji wykorzystując:

- dane Krajowego Rejestru Nowotworów w zakresie zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu
- doniesienia literaturowe i opinie ekspertów w zakresie odsetków chorych z typem urotelialnym i typem naciekającym błonę mięśniową, odsetków chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego i leczenia uzupełniającego (z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji) oraz odsetka chorych z PD-L1 $\geq 1\%$.

Ostatecznie liczbę nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oszacowano na 478 i 488 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

Udziały

Na podstawie ekspertów klinicznych przyjęto, że udział niwolumabu w rynku wyniesie 26,3% w I roku analizy i 42,5% w II roku analizy. Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (niwolumab, cisplatyna, karboplatyna, gemcytabina, metotreksat, doksorubicyna, winblastyna), koszty podania terapii, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie, koszty opieki końca życia, koszty leczenia operacyjnego i radioterapii po nawrocie choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za sierpień 2022 r.; Komunikat DGL), a koszty procedur medycznych na podstawie stosownych zarządzeń Prezesa NFZ. Opiekę końca życia przyjęto jako średnią szacunków w dwóch analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego (zlecenia MZ: 169/2021 (awelumab) oraz 311/2019 (pembrolizumab)).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których będzie stosowany NIWO w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ (■)		Perspektywa NFZ (■)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	Scenariusz nowy			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	Koszty niwolumabu			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	Koszty inkrementalne			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■

Objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.141, spowoduje, że po uwzględnieniu ■ wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ■ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno ■ w pierwszym roku analizy oraz ■ w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Opdivo, wynosi kolejno ■ i ■.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone w oparciu o dane KRN, które w porównaniu do danych NFZ budzą poważne zastrzeżenia odnośnie do wiarygodności wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia badania wśród polskich specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentów z populacji docelowej, przeprowadzona ankieta dotyczyła wyłącznie zmian w rynku
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	wnioskodawca nie przeprowadził właściwego metodologicznie badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca nie przedstawił również analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów aktualnie będących kandydatami do leczenia
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	nie przeprowadzono badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w warunkach polskich z uwzględnieniem rzeczywistej sytuacji refundacyjnej
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	jako komparator wskazano brak aktywnego leczenia ze względu na fakt, że w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatinie nie są postępowaniem standardowym, weryfikacja danych płatnika publicznego wykazała odmienny stan rzeczy, potwierdzony wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów nie otrzymujących leczenia neoadjuwantowego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	w ramach uzupełnienia wnioskodawca przedstawił właściwie skonstruowany wariant analizy wpływu na budżet uwzględniający całą populację docelową
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wiekości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do opakowań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	odrębna, nowa grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były zdecydowanie zbyt ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca nie przedstawia ograniczeń dla przeprowadzonej analizy.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia technologii opcjonalnej. Nie jest prawdą, że dla pacjentów z populacji docelowej w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie nie są postępowaniem standardowym. Przeprowadzono analizę baz sprawozdawczo rozliczeniowych NFZ, z której wynika, że wykorzystanie związków platyny (karboplatyny lub cisplatyny) do 120 lub alternatywnie 90 dni po przeprowadzonym zabiegu radykalnej cystektomii, rozumiane jako leczenie adjuwantowe raka pęcherza moczowego wykorzystywane jest łącznie u około 11,28%. Są to pacjenci odpowiadający definicji populacji docelowej z sytuacji, kiedy leczenie z wykorzystaniem platyny nie było wykorzystane w leczeniu neoadjuwantowym a pacjenci nie mieli żadnych przeciwwskazań.

Do pobocznych zastrzeżeń należą oszacowanie populacji w oparciu o KRN oraz struktura przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów. Jak zgłaszano w innych postępowaniach KRN nie jest właściwym rejestrem centralnym, w którym gromadzone byłyby rzetelne informacje w sposób systematyczny. Bazując na sprawozdawczości ostateczna wielkość populacji może być zbliżona, jednak odsetek pacjentów, u których nie wykorzystuje się zalecanej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym lub w przypadku nawrotu jest znacząca i nie została wskazana przez wnioskodawcę. Struktura pytań w przeprowadzonej ankiecie powinna być zrewidowana i reprezentować większą swobodę wypowiedzi.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla rozkładu przeżycia wolnego od choroby dla NIV i PLA i powierzchni ciała pacjentów. Względem analizy podstawowej całkowite koszty NIV wahają się o nie więcej niż 1%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia, które w ograniczony sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wyników. Koszty leczenia chemioterapią zostały uwzględnione jako leczenie kolejną linią. Co do zasady wnioskodawca powinien po uwzględnieniu schematów z platyną jako komparator dodatkowy przedstawić leczenie chemioterapią jako analizowana linia leczenia. Model uwzględnia zasadniczo koszt związany z leczeniem nawrotu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na

W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Minister Zdrowia zwrócił się z dodatkową prośbą o wskazanie kryteriów oceny skuteczności terapii w zapisach przedmiotowego programu lekowego dla substancji czynnych: *avelumabum* oraz *nivolumabum*. Parametrami właściwymi do oceny skuteczności wymienionych terapii są zarówno twarde punkty końcowe jak i surogaty:

- do twardych punktów końcowych należy zaliczyć przeżycie całkowite pacjenta, które w przypadku oceny skuteczności awelumabu i niwolumabu w leczeniu raka urotelialnego powinno być określone jako czas od podania pierwszej dawki substancji czynnych (na podstawie bazy SMPT – **data inicjacji leczenia w programie**, lub alternatywnie baza SWIAD – **minimalna data sprawozdanego podania substancji czynnej** w ramach produktu kontraktowego właściwego dla programu B.141) do **daty zgonu** określonej na podstawie rejestru PESEL/danych CeZ. Ocena czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych awelumabem i niwolumabem może być wykonywana w sposób ciągły.
- Do surogatów należy zaliczyć przeżycie wolne od progresji choroby podstawowej, jakość życia pacjentów, monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
 - Przeżycie wolne od progresji

Powinno być określone jako czas od podania pierwszej dawki substancji czynnych (na podstawie bazy SMPT – **data inicjacji leczenia w programie**, lub alternatywnie baza SWIAD – **minimalna data sprawozdanego podania substancji czynnej** w ramach produktu kontraktowego właściwego dla programu B.141) do pierwszej daty badania obrazowego TK lub MR odpowiedniego obszaru wskazującego na progresję (baza SWIAD – data sprawozdania produktu jednostkowego wskazującego na jedno z wymienionych badań obrazowych lub alternatywnie wpis w bazie SMPT właściwy dla punktu kontrolnego).

Progresję określa się na podstawie poniższych danych:

- nawrót jednoznaczny, rozumiany jako **liczne nowe mierzalne zmiany chorobowe**, objawowe lub wymagające rozpoczęcia dalszego leczenia przed potwierdzeniem;
- nawrót niejednoznaczny, rozumiany jako zmiana zlokalizowana tylko w węźle chłonny, lub pojedyncza zmiana w nabłonku wyściełającym przewód dróg moczowych. Potwierdzenie określonej zmiany w cystoskopii wymaga biopsji przezcewkowej i jeśli to konieczne, badania wstecznego. Jeśli ryzyko biopsji jest zbyt duże lub biopsja nie jest możliwa, w celu potwierdzenia nawrotu należy wykonać kontrolną tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny wykazujący postęp choroby albo badanie PET/TK wykazujące **jednoznaczny wychwyt FDG**. Badanie kontrolne (potwierdzające) powinno nastąpić 4-12 tygodni po pierwszym. **Data pierwszego obrazowania wykazującego nawrót powinna być liczona jako nawrót.**
- Wszelkie histopatologiczne dowody na złośliwość oznaczają nawrót. Dodatni wynik badania cytologicznego moczu (np. dodatni wynik testu Urovision lub podobnego) nie stanowi podstawy do nawrotu choroby. Samych markerów nowotworowych lub autoprzeciwiać nie można użyć do udokumentowania nawrotu. Jeśli wykonano zarówno zmianę w badaniu histopatologicznym, jak i w badaniu obrazowym, a nawrót/ złośliwość zostały potwierdzone, datą nawrotu powinna być data, której badanie było pierwsze.

W bazie SMPT powinno wprowadzać się informację co najmniej co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta na zasadzie punktu kontrolnego, bez powyższej systematyczności uzupełniania danych nie będzie możliwa wiarygodna ocena skuteczności. Jeżeli aktualna konstrukcja danych SMPT nie zawiera atrybutów, zaleca się dodanie:

- 'rodzaj badania' → TK / MRI / hist-pat,
- 'nowe zmiany' → TAK/NIE,
- 'liczba zmian' → wartość liczbowa od 1 do 100,
- 'zmiana węzeł' → TAK/NIE.

- Jakość życia

Typowym kwestionariuszem mogącym służyć do określenia jakości życia jest EQ-5D-3L. Kwestionariusz ten polega na zebraniu odpowiedzi pacjentów w obrębie 5 domen: mobilność, samowystarczalność, zwykłe/codziennie czynności, ból/dyskomfort, niepokój/ depresja, z 3 możliwymi kategoriami odpowiedzi: 1) brak problemów; 2) pewne problemy; 3) poważne problemy. Stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej

z domen. Najlepszą odpowiedzią jest zestaw: 1,1,1,1,1; natomiast najgorszą odpowiedzią: 3,3,3,3,3. Możliwy jest zatem opis 243 stanów zdrowia. Wyniki z 5 wymiarów są wykorzystywane jako dane wejściowe do generowania wyniku indeksu EQ-5D w zakresie od -0,523 do 1 zgodnie z wynikami w populacji polskiej¹². Wyższy wynik indeksu odzwierciedla lepszy stan zdrowia. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Agencja zwraca się z prośbą o raportowanie wyniku indeksu EQ-5D, kolumna danych 'EQ-5D' → wartość liczbowa od -0,523 do 1. Ocena powinna być wykonywana **cyklicznie**.

o Zdarzenia niepożądane

Każde nowe nieprzewidziane zdarzenie medyczne lub pogorszenie istniejącego wcześniej stanu medycznego u pacjenta, któremu podano substancję czynną i które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem. Dowolne niekorzystne i niezamierzone objawy (takie jak nieprawidłowy wynik badań laboratoryjnych), stan tymczasowo związany ze stosowaniem leku, niezależnie od tego, czy uważa się je za związane z badanym lekiem, czy nie. Związek przyczynowy z badanym lekiem powinien być określany przez lekarza i powinien być wykorzystany do oceny wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Związek przyczynowy może być jednym z następujących:

- Powiązany: istnieje racjonalny związek przyczynowy, czyli dowody sugerujące związek przyczynowy między podawaniem badanego leku a zdarzeniem niepożądany.
- Brak związku: nie ma związku przyczynowego między podawaniem badanego leku a zdarzeniem niepożądany.

Dodanie kolumn przy opisie punktów kontrolnych 'zdarzenie niepożądane' → TAK/NIE; 'opis' → miejsce na wprowadzenie wartości typu tekst.

Ponadto analitycy Agencji zgłaszają następujące uwagi:

- Jednym z kryteriów do terapii adjuwantowej niwolumabem w proponowanym programie lekowym jest czas od zabiegu chirurgicznego do rozpoczęcia leczenia wynoszący do 120 dni (przyjęto na podstawie badania CheckMate 274), tymczasem polskie wytyczne PTOK wskazują, że optymalny czas do rozpoczęcia chemioterapii adjuwantowej wynosi do 90 dni od zabiegu operacyjnego. Można rozważyć ujednoczenie kryterium czasu do rozpoczęcia terapii adjuwantowej poprzez zmianę zapisów lub rewizję zaleceń.
- Można rozważyć ograniczenie populacji do pacjentów, u których **stosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na platynie** oraz do pacjentów, u których nie stosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie i istnieją przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii opartej na platynie w leczeniu adjuwantowym. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że chemioterapia oparta na związkach platyny jest leczeniem preferowanym nad immunoterapią z uwagi na brak danych dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite chorych.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, dr Bal zgłosił uwagi do sekcji:

- Kryteria kwalifikacji:
„pkt 1. i 2. - jedno kryterium to rak urotelialny z naciekiem mięśniówki a następne kryterium to **cystektomia** (uwaga: literówka w zapisach programu lekowego).
Jest więc (przynajmniej teoretycznie) możliwa sytuacja, gdy chory ma raka moczowodu (spełnia pierwsze kryterium) ale bez cystektomii (bo nie by/a konieczna z punktu widzenia leczenia zabiegowego- urologicznego).
Może więc konieczność cystektomii i nacieku mięśniówki w rakach urotelialnych innych niż pęcherz moczowy należy usunąć? A jeśli intencją ustawodawcy jest włączenie do leczenia niwolumabem tylko chorych z rakiem pęcherza moczowego to powinno to być jasno zapisane.
pkt 4. i 5. „cisplatynie” a następnie „platynie” - może powinno być spójnie.
- Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:
Może lepiej RECIST, skoro dano taką możliwość w punkcie „Kryteria wyłączenia”.

¹² Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00596.x. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19744296.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Adtralza (tralokinumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.05.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych „Opdivo” oraz „nivolumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2022, G-BA 2022/2023), 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2022, SMC 2023 oraz CADTH 2022) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022). Ponadto, odnaleziono informacje, że w Walii lek został wyłączony z oceny z powodu przeprowadzonej oceny w NICE, a w Irlandii lek jest w trakcie oceny (wnioskodawca złożył pełny report HTA w lutym 2023 r., nie podano szacowanej daty zakończenia procesu).

Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową, istnienia przeciwwskazań do terapii adjuwantowej opartej na platynie, inicjacji terapii przez doświadczonego specjalistę oraz wystarczająco dobrego stanu zdrowia pacjenta, aby rozpocząć terapię.

Rekomendacja negatywna odnosiła się m.in. do braku danych dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite pacjentów oraz niepewności związanych z korzyściami w zakresie przeżycia wolnego od choroby (czy korzyść nie dotyczy głównie pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie). PBAC zaproponował m.in. ograniczenie populacji do pacjentów po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej opartej na platynie oraz konieczność zawarcia umowy podziału ryzyka, w celu zarządzania niepewnością związaną ze skutecznością niwolumabu u pacjentów, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie.

Uwagę zwraca fakt, iż wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do radykalnej resekcji guza (w chirurgii onkologicznej radykalna operacja oznacza, że w marginesie chirurgicznym brak jest utkania nowotworowego, resekcja wówczas może mieć charakter regionalny), a nie radykalnej cystektomii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie adjuwantowe inwazyjnego raka urotelialnego z wysokim ryzykiem nawrotu.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Niwolumab rekomendowany jest jako opcja w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji u pacjentów dorosłych z ekspresją PD-L1 w komórkach guzów $\geq 1\%$, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: - istnieją przeciwwskazania do terapii adjuwantowej opartej na platynie, - firma dostarcza niwolumab zgodnie z umową handlową.
SMC 2023 (Szkocja)	Monoterapia w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym mięśniówkę z ekspresją PDL-1 w komórkach guza $\geq 1\%$, wysokie ryzyko nawrotu po radykalnej resekcji.	Rekomendacja pozytywna warunkowa SMC zaakceptowało niwolumab pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej terapii, po zapewnieniu leku w cenie uzgodnionej lub niższej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 (Francja)	<p>Jako monoterapia w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym mięśniówkę z ekspresją PDL-1 w komórkach guza $\geq 1\%$, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po radykalnej resekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – którzy otrzymali neoadjuwantową chemioterapię, – którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii i mieli przeciwwskazania/ odmówili zastosowania adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie. 	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji niwolumabu we wskazaniu zawężonym w stosunku do zarejestrowanego (jak wskazano w kolumnie po lewej stronie). Jednocześnie HAS uznało, że korzyść kliniczna w całym wskazaniu zarejestrowanym jest niewystarczająca, aby uzasadnić wydatki publiczne.</p>
G-BA 2023 G-BA 2022 (Niemcy)	<p>Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym mięśniówkę z ekspresją PDL-1 w komórkach guza $\geq 1\%$, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po radykalnej resekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - którzy spełniają kryteria dla terapii opartej na cisplatynie - którzy nie spełniają kryteriów dla terapii cisplatyną lub otrzymali cisplatynę w ramach leczenia neoadjuwantowego. 	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Niwolumab został zatwierdzony ocenianym wskazaniu. W przypadku pacjentów, którzy spełniają kryteria dla terapii opartej na cisplatynie nie wykazano dodatkowej korzyści. W przypadku pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów dla terapii cisplatyną lub otrzymali cisplatynę w ramach leczenia neoadjuwantowego istnieją przesłanki o dodatkowej korzyści, jednak ta korzyść jest niemożliwa do oszacowania.</p>
CADTH 2022 (Kanada)	<p>Jako monoterapia w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po radykalnej resekcji.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>CADTH rekomenduje refundację produktu leczniczego Opdivo u pacjentów, którzy otrzymali neoadjuwantową chemioterapię cisplatyną oraz u pacjentów, którzy nie otrzymali terapii neoadjuwantowej i nie kwalifkowali się do terapii adjuwantowej cisplatyną lub się kwalifkowali, ale odmówili jej stosowania.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opdivo zostanie przepisany przez specjalistę doświadczonego w leczeniu raka urotelialnego, podawaniu terapii systemowej oraz zarządzaniu działaniami niepożądanymi związanymi z immunoterapią, - cena zostanie obniżona, - pacjenci są w relatywnie dobrym stanie zdrowia w ocenie lekarza specjalisty.
PBAC 2022 (Australia)	<p>Leczenie adjuwantowe pacjentów po radykalnej resekcji raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę umiejscowionego w pęcherzu lub górnych drogach moczowych (miedniczka nerkowa lub moczowód) z wysokim ryzykiem nawrotu.</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Mimo, iż niewie ką korzyść kliniczna w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. disease free survival) w porównaniu z placebo obserwowano w populacji ogólnej badania, istnieją przesłanki, że korzyść była obserwowana wyłącznie u chorych, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową terapię opartą na platynie. Wpływ niwolumabu na przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) pozostaje nieznan.</p> <p>Współczynnik ICER pozostaje niepewny i istnieje ryzyko, że jest niedoszacowany, wymagana jest rewizja założeń i parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego.</p> <p>PBAC zauważył wsparcie środowiska medycznego, co odczytuje jako umiarkowaną niezaspokojoną potrzebę w ocenianym wskazaniu, jednakże zauważa, że dostępna jest neoadjuwantowa chemioterapia oraz immunoterapia w chorobie przerzutowej.</p> <p>PBAC sugeruje ponowne złożenie wniosku refundacyjnego uwzględniającego następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie populacji do pacjentów po wcześniejszej terapii neoadjuwantowej opartej na platynie, - dostarczenie aktualizacji danych w zakresie OS - rewizja założeń modelu ekonomicznego tak, aby stan nawrotu został bardziej uszczegółowiony i zaadresowane zostaną niepewności zgłoszone w procesie oceny - zaadresowanie niepewności dotyczących prognoz finansowych - propozycja zawarcia umowy podziału ryzyka, aby zarządzić ryzykiem związanym ze stosowaniem leku u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej terapii neoadjuwantowej opartej na platynie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku Opdivo (nowolumab) w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w leczeniu MIUC jest finansowany ■ krajach UE i EFTA.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.03.2022 r., znak PLR.4500.2414.2022.15.ELA, PLR.4500.2413.2022.20.ELA (data wpływu do AOTMiT 01.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo (niwolumab) konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

W dniu 15 marca 2022 r., pismem znak OT.034.2.3.2023.1.JC Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 3 kwietnia 2023 r. Minister Zdrowia w piśmie PLR.4504.351.2023.JKB wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu uznano 24.03.2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13 kwietnia 2023 r., znak OT.423.1.5.2023.2.MKS. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 04.05.2023 r.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego, pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych. Większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Rak pęcherza moczowego zazwyczaj jest złośliwym nowotworem, w przeważającej części (90%) rozwijającym się z komórek urotelium, czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe. Zmiany tego typu zlokalizowane są najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Pod względem morfologicznym większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak aktywnego leczenia, a dodatkowym komparatorem schematy wielolekowe oparte o związki platyny. Wnioskodawca argumentuje, że stosowanie chemioterapii uzupełniającej w leczeniu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce nie jest postępowaniem standardowym i nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. W związku z tym, nie uwzględniono chemioterapii adjuwantowej jako komparatora dla niwolumabu w analizowanej populacji chorych. Analitycy Agencji uważają **wybór wnioskodawcy za niepełny**. Odnalezione polskie, europejskie i amerykańskie wytyczne kliniczne zgodnie zalecają adjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny, zwłaszcza u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii opartej na platynie w ramach terapii neoadjuwantowej.

Co więcej, wytyczne amerykańskie (NCCN 2023), wskazują, że adjuwantowa chemioterapia z cisplatyną jest terapią preferowaną nad terapią niwolumabem.

Ponadto, dane NFZ dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w ocenianej populacji adjuwantowa chemioterapia w oparciu o związki platyny jest istniejącą praktyką w Polsce wykorzystywaną u znacznej części populacji docelowej. Tym samym u pacjentów, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest adjuwantowa chemioterapia zawierająca platynę, zaś w przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe – brak aktywnego leczenia.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie 16 130 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61), miedniczki nerkowej (C65), moczowodu (C66), pęcherza moczowego (C67), innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (C68), u których przeprowadzono procedurę wskazującą na radykalną cystektomię. W analizie uwzględniono również dane raportowane szczerkowo jako przeprowadzenie procedury w 2013 roku sprawozdane i wprowadzone do bazy NFZ w roku 2014. Wykazano dużą stabilność łącznej populacji z rakiem pęcherza moczowego wymagającym przeprowadzenia całkowitej radykalnej resekcji, liczba pacjentów w 2014 roku wyniosła 1 679, siedem lat później wzrosła do 2 003, co nie jest znaczącą zmianą liczebności populacji. Uwagę analityków Agencji zwróciła dodatkowo wyrównana liczba pacjentów w poszczególnych miesiącach. W całkowitej analizowanej populacji odnotowano łączny udział 76,17% mężczyzn. Udział płci męskiej był dominujący dla populacji identyfikowanej we wszystkich latach sprawozdawczych. Wiek pacjentów, zarówno kobiet jak i mężczyzn operowanych był porównywalny wynoszący około 67 lat.

Wykazano, że u większości pacjentów (10 180 pacjentów) nie zastosowano żadnego schematu chemioterapii opartej o związki platyny (rekomendowana cisplatyna lub karboplatyna). Pozostała część pacjentów prawdopodobnie nie spełniła kryteriów kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem związków platyny. Analizując dane dla pacjentów operowanych w 2021 roku – ostatnim w pełni sprawozdanym, wykazano, że na 2 029 wszystkich pacjentów poddanych radykalnym zabiegom usunięcia pęcherza moczowego 566 pacjentów (27,9%) poddano neoadjuwantowej chemioterapii opartej o związki platyny. W przypadku kolejnych 226 pacjentów (11,1%) chemioterapię z wykorzystaniem platyny zastosowano jako chemioterapię adjuwantową, czyli przed operacją nie zidentyfikowano żadnego podania cisplatyny lub karboplatyny. Nawrót, który w niniejszej analizie identyfikowany jest jako wykorzystanie platyny po upływie co najmniej 120 dni oraz brak uprzedniego wykorzystania platyny został odnotowany w przypadku 51 pacjentów (2,5%). Analitycy zwracają szczególną uwagę na najliczniejszą grupę 1 186 pacjentów (58,6%), u których nie zastosowano związków platyny na żadnym etapie leczenia – przedoperacyjnego, pooperacyjnego lub przy nawrocie.

Przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego pacjentów poddanych radykalnej cystektomii, którzy kwalifikowali się do chemioterapii z wykorzystaniem związków platyny. Dla pacjentów, którzy stosowali chemioterapię neoadjuwantową odnotowano medianę OS na poziomie 33,12 miesiąca (95% CI 29,86; 37,19). Była to grupa osiągająca wyniki najbardziej korzystne. W grupie pacjentów, którzy kwalifikowali się do leczenia platyną, ale pierwszym wykorzystaniem była chemioterapia adjuwantowa odnotowano medianę OS na poziomie 21,62 miesiąca (95% CI 19,91; 23,79), i były to najmniej korzystne wyniki. Trzecią wyróżnioną populacją byli pacjenci, u których wykorzystanie związków platyny nastąpiło po upływie 120 dni od radykalnej cystektomii, rozumiane jako leczenie nawrotu. W trzeciej grupie odnotowano medianę OS na poziomie 27,79 miesiąca (95% CI 25,89; 29,63), wyniki pośrednio korzystne.

Skuteczność kliniczna

Badanie CheckMate 274 jest badaniem niezakończonym. Ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dwóch drugorzędowych punktów końcowych - dotyczących przeżycia całkowitego – wyniki były „niedojrzałe” i nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń OS dla populacji z PD-L1 \geq 1%, a także dla przeżycia specyficznego dla choroby (ang. disease specific survival, DSS), które zostaną ocenione w dłuższej perspektywie.

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) to czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nawrotu. Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 \geq 1% uzyskana mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w grupie NIVO (95% CI 22,01 – na), natomiast w grupie PLC wyniosła 8,41 (95% CI 5,59 - 21,19). Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIV w porównaniu z PLC HR=0,55 [98,72% CI 0,35; 0,85].

Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6 miesiącach, wynosił 74,5% w grupie niwolumabu i 55,7% w grupie placebo (OR= 2,30 [95%CI: 1,39; 3,81]), po 12 miesiącach odsetek wyniósł kolejno 67 % oraz 46% (OR=2,42 [95%CI: 1,49; 3,92]). Uzyskane różnice między grupami były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) to czas, jaki upłynął od dnia randomizacji do dnia pierwszego miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego które z powyższych wystąpiło jako pierwsze. Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ uzyskana mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym nie została osiągnięta w grupie NIV (95% CI 24,6 – na), natomiast w grupie PLC wyniosła 10,8 (95% CI 5,7 - 22,1). Ryzyko nawrotu poza układem moczowym było istotnie niższe o 46% w grupie NIV w porównaniu z PLC HR= 0,54 [95%CI: 0,39; 0,77].

Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od nawrotu poza układem moczowym po 6 miesiącach, wynosił 75,3% w grupie niwolumabu i 56,7% w grupie placebo (OR=2,26 [95%CI 1,36 - 3,75]), po 12 miesiącach odsetek wyniósł kolejno 68,7 % oraz 46,7% (OR=2,51 [95%CI 1,55 - 4,08]). Uzyskane różnice między grupami były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)

Przeżycie wolne od przerzutów odległych zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do dnia pojawienia się pierwszych przerzutów odległych (nie miejscowych) lub dnia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze.

Zgodnie z publikacją Bajorin 2021 wykazano, że stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo związane było z istotnym statystycznie niższym o 39% ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych (HR=0,61 [95%CI: 0,42; 0,90]. Obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe do 6. miesiąca terapii (79% vs 66%; OR=1,93 [95%CI: 1,14; 3,29]), oraz do 12 miesiąca terapii (73% vs 56%; OR=2,14 [95%CI: 1,30; 3,52]).

Jakość życia

Ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ było istotnie statystycznie mniejsze o 37% w grupie niwolumabu w ocenie EQ-5D-3L VAS: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93]. W ocenie jakości życia wg EORTC-C30 ryzyko dotyczące pogorszenia się stanu zdrowia było niższe w grupie NIV w porównaniu do placebo, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (99% vs 95%; OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,63], zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (43% vs 37%; OR=1,28 [95%CI: 0,95; 1,74]. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (78% vs 56%; OR=2,77 [95%CI: 1,99; 3,84]). Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (30% vs 30%; OR=0,97 [95%CI: 0,70; 1,35] oraz 24% vs 23%; OR=1,05 [95%CI: 0,74; 1,50]). Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (9% vs 2%; OR=4,89 [95%CI: 2,13; 11,23]).

Do częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $>10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup należały: biegunka, świąd, wysypka oraz zmęczenie. Istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów niż placebo występowały przypadki biegunki, świądu, wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenia niedoczynności i nadczynności tarczycy. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej należały infekcja dróg moczowych oraz progresja nowotworu złośliwego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce placebo [redacted] Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania niwolumabu z placebo, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku

życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [REDACTED]. Analiza wrażliwości prawidłowa, testująca jednak niewielką liczbę parametrów. Wyniki stabilne.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównania z adjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny. W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny, właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji jest adjuwantowa chemioterapia zawierająca platynę.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.141, spowoduje, że po uwzględnieniu [REDACTED] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [REDACTED] w pierwszym roku analizy oraz [REDACTED] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Opdivo, wynosi kolejno [REDACTED] i [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla rozkładu przeżycia wolnego od choroby dla NIV i PLA i powierzchni ciała pacjentów. Względem analizy podstawowej całkowite koszty NIV wahają się o nie więcej niż 1%.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia technologii opcjonalnej. Nie jest prawdą, że dla pacjentów z populacji docelowej w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie nie są postępowaniem standardowym. Przeprowadzono analizę baz sprawozdawczo rozliczeniowych NFZ, z której wynika, że wykorzystanie związków platyny (karboplatyny lub cisplatyny) do 120 lub alternatywnie 90 dni po przeprowadzonym zabiegu radykalnej cystektomii, rozumiane jako leczenie adjuwantowe raka pęcherza moczowego wykorzystywane jest łącznie u około 11,28%. Są to pacjenci odpowiadający definicji populacji docelowej z sytuacji, kiedy leczenie z wykorzystaniem platyny nie było wykorzystane w leczeniu neoadjuwantowym a pacjenci nie mieli żadnych przeciwwskazań.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2022, G-BA 2022/ 2023), 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2022, SMC 2023 oraz CADTH 2022) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022). Ponadto, odnaleziono informacje, że w Walii lek został wyłączony z oceny z powodu przeprowadzonej oceny w NICE, a w Irlandii lek jest w trakcie oceny (wnioskodawca złożył pełny report HTA w lutym 2023 r., nie podano szacowanej daty zakończenia procesu).

Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową, istnienia przeciwwskazań do terapii adjuwantowej opartej na platynie, inicjacji terapii przez doświadczonego specjalistę oraz wystarczająco dobrego stanu zdrowia pacjenta, aby rozpocząć terapię.

Rekomendacja negatywna odnosiła się m.in. do braku danych dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite pacjentów oraz niepewności związanych z korzyściami w zakresie przeżycia wolnego od choroby (czy korzyść nie dotyczy głównie pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie). PBAC zaproponował m.in. ograniczenie populacji do pacjentów po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej opartej na platynie oraz konieczność zawarcia umowy podziału ryzyka, w celu zarządzenia niepewnością związaną ze skutecznością niwolumabu u pacjentów, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie.

Uwagę zwraca fakt, iż wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do terapii adjuwantowej niwolumabem po radykalnej resekcji guza, a nie radykalnej cystektomii.

¹³ 175 926 zł

Uwagi do programu lekowego

W ramach odpowiedzi na dodatkową prośbę Ministra Zdrowia Agencja zaproponowała kryteria oceny skuteczności terapii awelumabem i niwolumabem w ocenianym programie lekowym. Zdefiniowano twardy punkt końcowy, rozumiany jako przeżycie całkowite pacjentów oraz drugorzędowe punkty oceny określone jako przeżycie wolne od progresji, jakość życia i wskaźniki monitorowania bezpieczeństwa terapii.

Agencja zwraca uwagę na czas określony w programie lekowym jako właściwy do zastosowania leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem immunoterapii niwolumabem, który różni się od rekomendowanego czasu właściwego do wdrożenia chemioterapii adjuwantowej 120 vs 90 dni. Zaproponowano również możliwość zawężenia populacji do pacjentów u których stosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na platynie.

Ankietowany ekspert zwrócił uwagę na literówkę w treści propozycji (cystekomia zamiast cystektomia) oraz ujednoczenie określenia chemioterapii jako chemioterapii opartej o związki platyny. W sekcji dotyczącej monitorowania skuteczności zaproponowano wykorzystanie narzędzia RECIST.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

W analizach wnioskodawcy przyjęto, iż właściwym komparatorem będzie brak aktywnego leczenia, zaś schematy wielolekowe oparte o związki platyny stanowią będą komparator dodatkowy. Zdaniem wnioskodawcy w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie nie są postępowaniem standardowym.

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają adjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny, zwłaszcza u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii opartej na platynie w ramach terapii neoadjuwantowej. Co więcej, wytyczne NCCN 2023, wskazują, że adjuwantowa chemioterapia z cisplatyną jest terapią preferowaną nad terapią niwolumabem. Ponadto, dane NFZ dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w ocenianej populacji adjuwantowa chemioterapia w oparciu o związki platyny jest istniejącą praktyką w Polsce wykorzystywaną u znacznej części populacji docelowej.

Tym samym terapia uzupełniająca zawierająca schematy wielolekowe oparte o związki platyny stanowi komparator u chorych, którzy nie otrzymali terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z wszystkimi komparatorami refundowanymi we wnioskowanej populacji (§ 3-6 Rozporządzenia w całości).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W analizach wnioskodawcy przyjęto, iż właściwym komparatorem będzie brak aktywnego leczenia, zaś schematy wielolekowe oparte o związki platyny stanowią będą komparator dodatkowy. Zdaniem wnioskodawcy w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie nie są postępowaniem standardowym.

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają adjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny, zwłaszcza u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii opartej na platynie w ramach terapii neoadjuwantowej. Co więcej, wytyczne NCCN 2023, wskazują, że adjuwantowa chemioterapia z cisplatyną jest terapią preferowaną nad terapią niwolumabem. Ponadto, dane NFZ dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w ocenianej populacji adjuwantowa chemioterapia w oparciu o związki platyny jest istniejącą praktyką w Polsce wykorzystywaną u znacznej części populacji docelowej.

Tym samym terapia uzupełniająca zawierająca schematy wielolekowe oparte o związki platyny stanowi komparator u chorych, którzy nie otrzymali terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z wszystkimi komparatorami refundowanymi we wnioskowanej populacji.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

CheckMate 274 Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 June 03; 384(22): 2102–2114.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTOK 2022 Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne. *Onkologia w praktyce klinicznej — Edukacja 2022*, tom 8, nr 4. *Via medica* http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_2_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_pecherza_moczowego_20220303.pdf, data odczytu: 23.05.2023r.

ESMO 2022 Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Mar; 33 (3) : 244 - 258. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904827-4>, data odczytu: 23.05.2023 r.

NCCN 2.2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2023 — April 25, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf, data odczytu: 23.05.2023 r.

NICE 2022 National Institute for Health and Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of invasive urothelial cancer at high risk of recurrence. Technology appraisal guidance. Published: 10 August 2022. www.nice.org.uk/guidance/ta817, data odczytu: 23.05.2023 r.

HAS 2022 Haute Autorité de Santé. Opinion on medicinal products. Nivolumab, OPDIVO 10 mg/ml, dilutable solution for perfusion. New indication. Adopted by the Transparency Committee on 12 October 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/en/opdivo-nivolumab-anti-pd1-antibody, data odczytu : 23.05.2023 r.

SMC 2023 Scottish Medicines Consortium. Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC2503. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-miuc-full-smc2503/>, data odczytu : 23.05.2023 r.

PBAC 2022 Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting. 6.05 Nivolumab, Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL, Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL. Opdivo®, Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/788.html>, data odczytu: 23.05.2023 r.

CADTH 2022 The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). Indication: As a monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC. *Canadian Journal of Health Technologies* October 2022 Volume 2 Issue 10. <https://www.cadth.ca/nivolumab-1>, data odczytu: 23.05.2023 r.

G-Ba 2022 Gemeinsame Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Nivolumab (new therapeutic indication: urothelial carcinoma, PD-L1 expression \geq 1%, adjuvant treatment) of 20 October 2022. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/#english>, data odczytu: 23.05.2023 r.

G-Ba 2023 Gemeinsame Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Nivolumab (new therapeutic indication: urothelial carcinoma, PD-L1 expression \geq 1%, adjuvant treatment) of 16 March 2023. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/#english>, data odczytu: 23.05.2023 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf, data odczytu: 23.05.2023 r.

15. Załącznik (szczegóły obwieszczenia z 1 maja 2023 r.)

	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Nr. zał.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.
	Carbomedac, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, konc. r-ru inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, r-r wstrz., 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, r-r wstrz., 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.
Carboplatin Pfizer, r-r wstrz., 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, konc. r-ru inf., 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.
DOX	Doxorubicinum Accord, konc. r-ru inf., 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, konc. r-ru inf., 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.
	Gemcitabinum Accord, konc. r-ru inf., 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.
	Gemcitabinum Accord, konc. r-ru inf., 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	C.28.
	Gemsol, konc. r-ru inf., 40 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	C.28.
	Gemsol, konc. r-ru inf., 40 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.
	Gemsol, konc. r-ru inf., 40 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	C.28.
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.
	Methotrexat - Ebewe, konc. r-ru inf., 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.
	Metotreksat Accord, konc. r-ru inf., 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.