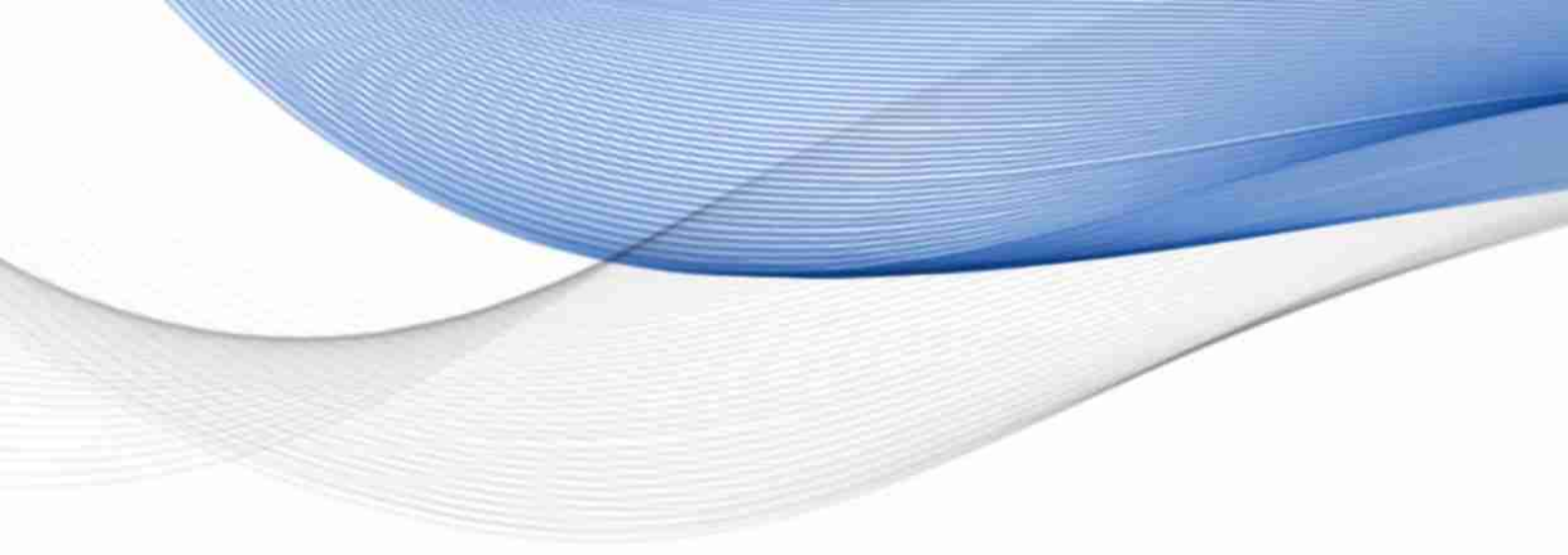




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skorygowanym kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) z wybranym komparatorem (GC ± AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia i choroby, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ, Obwieszczenie Prezesa AOTMiT, NFZ Informator o umowach). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2024).

W analizie wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), tj. powszechną technikę modelowania stosowaną we wskazaniach onkologicznych i zgodną z poprzednimi wnioskami oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) w leczeniu immunoonkologicznym. Model ekonomiczny uwzględniał 3 stany zdrowia: stan wolny od choroby, nawrót choroby i zgon.

W modelu zaimplementowano wyniki dla NIVO-CT i GC dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania klinicznego CheckMate 901 oraz wyniki badania JAVELIN Bladder 100 dla terapii podtrzymującej awelumabem. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Struktura i parametry analizy

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

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych etapów terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia. Ze względu na szacowany wiek chorych w modelu wynoszący 64 lata nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętne trwanie życia w Polsce (GUS 2024), przyjęty horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto

zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą) przyjęto na poziomie 2 708,87 PLN i 6 772,18 PLN (Obwieszczenie MZ). Wnioskowana cena hurtowa brutto w ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) została przyjęta na poziomie [REDAKTOWANE] (10 mg/ml, 4 ml) oraz [REDAKTOWANE] (10 mg/ml, 10 ml) (dane Wnioskodawcy).

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

Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL) i Obwieszczenia MZ, koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z przetargów (Przetarg AVE, Przetarg EV) i Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ, z uwzględnieniem wyceny punktowej na podstawie Obwieszczenia Prezesa AOTMiT lub Informatora o umowach NFZ.

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

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatiną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby po chemioterapii). Analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 217 641 PLN/QALY progu opłacalności przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	677 066

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zgodnie z projektem badania CheckMate 901 i powszechną praktyką kliniczną w wielu krajach) stosowanie niwolumabu w ramach terapii skojarzeniowej jest ograniczone do maksymalnie do 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania) w porównaniu do braku takiego ograniczenia w przypadku awelumabu. Wprowadzenie maksymalnej długości terapii **jest korzystne z punktu widzenia płatnika** - przewidywalna długość terapii pozwala na oszacowanie zużycia zasobów oraz poniesionych wydatków związanych z leczeniem pacjenta.

Biorąc pod uwagę **złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym** (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%; NCI Facts), brak istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów z przerzutami w ciągu ostatnich ~20 lat (NCI SEER, KRN Raporty) oraz brak innowacyjnych, wysoce skutecznych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego w Polsce (stosowanych bez względu na stosowanie chemioterapii), niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną** w analizowanej populacji chorych, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez **wydłużenie życia i życia wolnego od progresji choroby**. Niwolumab (Opdivo®) **posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim** - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ).

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024, NCI BC 2024), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

Słowa kluczowe

niwolumab, gemcytabina, cisplatyna, chemioterapia, rak urotelialny, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Wykaz skrótów i akronimów	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Strategia analityczna	15
4 Perspektywa	16
5 Horyzont czasowy	17
6 Technika analityczna	18
7 Model	19
7.1 Wariant analizy	19
7.2 Struktura modelu	20
7.3 Ekstrapolacja przeżycia	22
7.3.1 Wybór odpowiedniego modelu przeżycia - założenia	22
7.3.2 Przeżycie całkowite (OS)	26
7.3.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	33
7.3.4 OS i PFS dla komparatorów zewnętrznych	40
7.3.5 Długość leczenia	40
7.3.6 Podsumowanie	42
7.4 Populacja	43
7.5 Tablice trwania życia	44
7.6 Zdarzenia niepożądane	44
7.7 Jakość życia	45
7.8 Dalsze leczenie	47
7.8.1 Leczenie podtrzymujące przed progresją chorobą (wariant 1 - analiza wrażliwości)	47
7.8.2 Leczenie po progresji choroby	47
7.9 Dawkowanie	48
7.10 Parametry kosztowe	50
7.10.1 Koszty zakupu leków	50

7.10.2 Koszty podania leków	51
7.10.3 Koszty monitorowania leczenia	52
7.10.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	53
7.10.5 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)	55
7.11 Dyskontowanie	55
7.12 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	56
7.13 Walidacja modelu	58
7.13.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	58
7.13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	62
7.14 Analiza wrażliwości	63
7.14.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	63
7.14.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
7.15 Analiza progowa	66
8 Wyniki analizy z RSS	67
8.1 Analiza podstawowa	67
8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	68
8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	69
8.4 Analiza progowa	71
9 Wyniki analizy bez RSS	72
9.1 Analiza podstawowa	72
9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	73
9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	74
9.4 Analiza progowa	76
10 Ograniczenia	77
11 Dyskusja	79
12 Wyniki końcowe	81
13 Podsumowanie i wnioski końcowe	82
14 Aneks	84
14.1 Tablice trwania życia	84
14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	87
14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	91
	93

14.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	96
Spis tabel	100
Spis rycin	103
Piśmiennictwo	104

Wykaz skrótów i akronimów

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).

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

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

Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)
komparator (C)	gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE)
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	- skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych - użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych - koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; AVE - awelumab; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); *ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.



Tab. 4. Cena leku Opdivo® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml						
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml						

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z chemioterapią skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną ($\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, niezależnie od statusu PD-L1, u pacjentów kwalifikujących się leczenia cisplatyną.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2024).

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

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 64 lata, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

5 Horyzont czasowy

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

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

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Zgodnie z wynikami modelu po 30 latach nie byłoby pacjentów pozostających przy życiu w obu grupach. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

Horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (64 lata), 30-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 94 lata wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2023 r. dla mężczyzn wyniosło 74,7 lat, natomiast dla kobiet - 82 lata (GUS 2024).

6 Technika analityczna

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

7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego CheckMate 901 w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS)², celem oszacowania wpływu stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie CheckMate 901 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych z wcześniej nieleczonym³, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Załączony arkusz kalkulacyjny jest modelem globalnym, który umożliwia adaptację do różnych rynków i uwarunkowań, charakteryzuje się zatem elastycznością do testowania różnych struktur i założeń, danych wejściowych modyfikowanych przez użytkownika oraz zawiera deterministyczne analizy wrażliwości, umożliwiające rzetelną ocenę metodologicznych, parametrycznych i strukturalnych niepewności, które stanowią główny przedmiot rozważań decydentów. Model adaptowano do warunków polskich zgodnie z opisem w rozdz. 3.

7.1 Wariant analizy

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) $\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).

W przypadku wybranego komparatora model globalny uwzględnia dwa warianty różniące się podejściem w zakresie terapii podtrzymującej:

- wariant 1 - porównanie NIVO-CT z GC na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 z uwzględnieniem kosztów terapii podtrzymującej zgodnie z badaniem (ok. 19% pacjentów w ramieniu GC otrzymało immunoterapię w okresie wolnym od progresji; co przyjęto za leczenie podtrzymujące);
- wariant 2 - porównanie NIVO-CT z GC+AVE, tj. uwzględnienie wyników porównania NIVO-CT i GC na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 oraz w przypadku pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji dostosowano przeżycie (OS i PFS) w ramieniu GC po zakończeniu chemioterapii i zalecanego okresu bez leczenia, wraz z uwzględnieniem odpowiednich kosztów dla terapii awelumabem.

² szczegółowe wyniki badania CheckMate 901 w zakresie OS i PFS przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

³ chorzy, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

[REDACTED]

W związku z powyższym w analizie podstawowej wybrano wariant 2 (porównanie z GC+AVE), a w analizie wrażliwości - wariant 1 (porównanie z GC). W wariant 2 model zakłada, że wszyscy pacjenci bez progresji choroby otrzymują awelumab. [REDACTED]

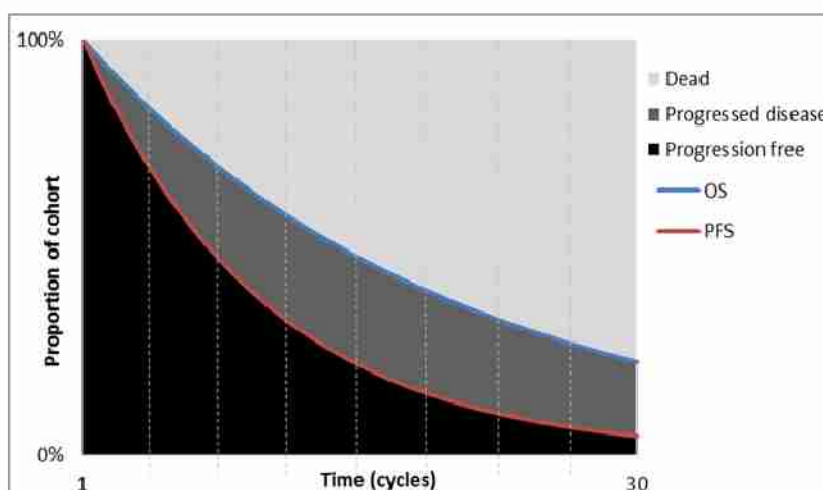
[REDACTED]

7.2 Struktura modelu

Struktura modelu składa się z 3 stanów zdrowia: wolny od progresji (ang. *progression-free*, PF), progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD) i zgon. Te stany zdrowia odpowiadają pierwszorzędownym i drugorzędownym punktom końcowym badania CheckMate 901 (część badania⁴; szczegółowy opis badania klinicznego wraz z wynikami przedstawiono w *Analizie klinicznej*). Wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), tj. powszechną technikę modelowania stosowaną we wskazaniach onkologicznych i zgodną z poprzednimi wnioskami oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) w leczeniu immuno-onkologicznym. W modelu PSM zajętość stanu zdrowia obliczono bezpośrednio na podstawie obszarów: pod krzywą PFS, między krzywymi PFS i OS oraz powyżej krzywej OS obserwowanych w badaniu CheckMate 901 odpowiednio dla PF, PD i zgonu. Na Ryc. 1 przedstawiono wizualny opis PSM w celach ilustracyjnych. W stanie zdrowia PF dane CheckMate 901 DoT (krzywa czasu trwania leczenia, ang. *duration of treatment*) zostały wykorzystane do określenia czasu trwania (a tym samym kosztu) leczenia. W analizie zastosowano zakończenie leczenia NIVO-CT po 2 latach, zgodnie z projektem badania CheckMate 901 i powszechną praktyką kliniczną w wielu krajach.

⁴ w modelu wykorzystano wyniki części badania CheckMate 901, opisywanej skrótowo w dalszej części analizy jako badanie CheckMate 901.

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



dead - zgon; *progressed disease* - progresja choroby; *progression free* - bez progresji choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

W analizie przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Koszty i efekty zdrowotne (w kategoriach QALY) związane z leczeniem są obliczane poprzez połączenie szacowanego czasu spędzonego w stanach PF i PD z kosztami i użytecznością zdrowia przypisaną do tych stanów. Koszty opieki zdrowotnej uwzględnione w ocenie obejmowały koszty nabycia leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty opieki końca życia, koszty zdarzeń niepożądanych i koszty kolejnych terapii (druga linia, 2L).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie głównych elementów analizy ekonomicznej.

Tab. 5. Główne elementy analizy ekonomicznej.

Element analizy ekonomicznej	Założenie analizy
Metoda analityczna	Model podzielonego przeżycia z wyróżnieniem 3 stanów zdrowia: PF, PD i zgon
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (30-letni)
Długość cyklu	Tydzień
Dyskontowanie	Kosztów i wyników zdrowotnych
Ramiona analizy	- NIVO-CT - GC
Korekta połowy cyklu	Tak*

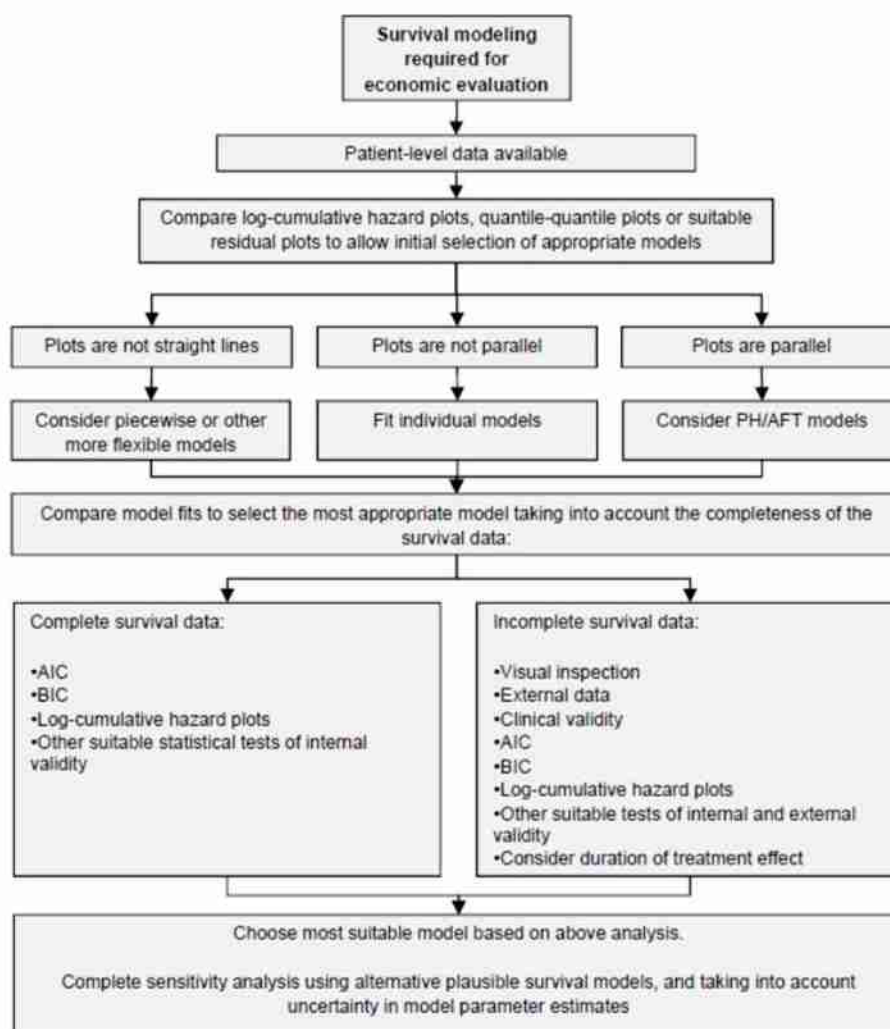
NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią; GC - gemcytabina w połączeniu z cisplatyną;
 *oszacowania w połowie cyklu w każdym stanie zdrowia, przy uwzględnieniu średniej liczby pacjentów obecnych na początku i na końcu każdego cyklu.

7.3 Ekstrapolacja przeżycia

7.3.1 Wybór odpowiedniego modelu przeżycia - założenia

Analiza statystyczna i wybór najlepiej dopasowanej krzywej były zgodne z podstawowymi koncepcjami procesu opisanego w dokumencie NICE (NICE DSU 2013) przedstawionego na Ryc. 2.

Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU (NICE DSU 2013).



AFT = model przyspieszonego czasu do niepowodzenia; AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne; PH = model proporcjonalnego hazardu (ryzyka).

Na Ryc. 2 "linie równoległe" (ang. *parallel lines*) oznaczają, że oszacowana logarytmiczna funkcja skumulowanego ryzyka dla pacjentów w grupie interwencji i oszacowana logarytmiczna funkcja skumulowanego ryzyka dla pacjentów w grupie kontrolnej reprezentują 2 równoległe linie. Jeśli linie są równoległe, jest to zgodne z założeniem proporcjonalnego hazardu (ang. *proportional hazards*, PH).

Również na Ryc. 2 i w pozostałym tekście model "indywidualny" oznacza, że do 2 ramion leczenia dopasowano oddzielne (lub niezależne) modele. W odróżnieniu do tego, założenie „proporcjonalnego hazardu” i „przyspieszonego czasu do niepowodzenia” (ang. *Accelerated Failure Time*, AFT) oznacza, że dopasowywany jest wspólny model (lub model "zależny") dla obu ramion leczenia z uwzględnieniem leczenia jako współzmiennej.

Zgodnie z zalecanym procesem opisanym w dokumencie NICE DSU 2013 i przedstawionym na Ryc. 2, modele PH i AFT można rozważyć, jeśli odpowiednie kontrole diagnostyczne wskazują, że założenia PH i/lub AFT są spełnione.

Całe modelowanie przeżycia przeprowadzono przy użyciu pakietu FlexSurv w R przy użyciu funkcji FlexSurvReg.

7.3.1.1 Testowanie proporcjonalności hazardu (PH) i przyspieszonego czasu do niepowodzenia (AFT) - założenia

Aby ocenić, czy modele PH lub AFT mogą być odpowiednie do analizy danych, opracowano następujące wykresy diagnostyczne: wykresy log-skumulowanego ryzyka; wykresy reszt Schoenfelda oraz wykresy kwantyl-kwantyl.

7.3.1.1.1 Wykresy log-skumulowanego ryzyka

Wykresy log-skumulowanego ryzyka ilustrują ryzyka obserwowane w badaniu klinicznym i są obliczane niezależnie od modelu. Standardowa wersja przedstawia wykres log(-log funkcji przeżycia) względem log(czas).

W tej analizie wykorzystano log-skumulowane wykresy ryzyka w celu oceny trafności założenia PH. Log-skumulowane wykresy ryzyka umożliwiają wizualną ocenę założenia PH. Jeśli ryzyka są proporcjonalne między dwiema grupami leczenia, wykresy pokażą równoległe krzywe. Jeśli wykresy dla dwóch grup leczenia są w przybliżeniu równoległe, wówczas modele proporcjonalnego ryzyka mogą być również odpowiednie i mogą być dalej oceniane. Jeśli wykresy nie są równoległe, należy dopasowywać tylko indywidualne modele dla każdego ramienia leczenia i poddać je dalszej analizie.

7.3.1.1.2 Wykresy reszt Schoenfelda

Reszty Schoenfelda można traktować jako obserwowane minus oczekiwane wartości współzmiennych dla każdego czasu porażki (ang. *failure time*). Dla każdego pacjenta istnieje wartość reszty Schoenfelda dla zmiennej związanej z leczeniem. Wykres reszt Schoenfelda względem czasu dla zmiennej leczenia nie powinien wykazywać wzorca zmieniających się reszt. Obecność wzorca oznacza, że ta zmienna jest zależna od czasu i założenie PH nie jest spełnione.

Ponadto przeprowadzono test Grambscha i Therneau oceniający niezależność między skalowanymi resztami Schoenfelda a czasem (Grambsch 1994).

7.3.1.1.3 Wykresy kwantyl-kwantyl (QQ)

Modele AFT opierają się na założeniu, że różne poziomy predyktora (np. różne terapie) mają multiplikatywny wpływ na czas przeżycia. Wykreślenie kwantyli przewidywanego czasu przeżycia dla różnych poziomów predyktora względem siebie pozwala ocenić trafność tego

założenia. Jeśli założenie jest trafne, pary kwantyli będą w przybliżeniu leżeć na linii prostej przechodzącej przez początek.

7.3.1.2 Dostosowywanie modeli regresji przeżycia

W celu oszacowania krzywych przeżycia dla badanych punktów końcowych (OS i PFS) do danych dopasowywano kilka różnych modeli przeżycia i systematycznie je porównywano.

7.3.1.2.1 Parametryczne modele przeżycia

Do danych dostosowywano następujące parametryczne rozkłady przeżycia:

- wykładniczy;
- Weibulla;
- Gompertza;
- log-logistyczny;
- log-normalny;
- uogólniony Gamma.

Dla każdego ramienia leczenia dopasowywano indywidualny model parametryczny. Wspólny model dla wszystkich uczestników z leczeniem jako współzmienną rozważano dodatkowo, jeśli istniały dowody z danych, że założenie PH było spełnione. Założenie PH sprawdzono za pomocą log-skumulowanych wykresów ryzyka i wizualnej kontroli reszt Schoenfelda, uzyskanych z modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Wytyczne NICE zalecają, aby w przypadku dopasowania indywidualnego modelu dla każdego ramienia leczenia oba modele wykorzystywały ten sam rozkład przeżycia (NICE DSU 2013). Pozwala to, aby wszystkie parametry stosownego rozkładu różniły się między ramionami leczenia, ale uniemożliwia, aby szacowane krzywe przeżycia miały drastycznie różne rozkłady. Zgodnie z NICE DSU, dopasowanie różnych typów modeli parametrycznych (np. modelu Weibulla dla ramienia leczenia i log-normalnego dla ramienia kontrolnego) jest możliwe, ale wymaga uzasadnienia (NICE DSU 2013).

7.3.1.2.2 Modele wykorzystujące krzywe sklejane

Oprócz standardowych modeli parametrycznych testowano modele oparte na krzywych sklejanych (Royston 2002). W szczególności dla PFS analizy wskazywały, że żadna z dopasowanych krzywych przy użyciu standardowych modeli parametrycznych nie zapewniała wystarczającego wizualnego dopasowania do obserwowanych danych.

Model sześcienny krzywych sklejanych jest typem elastycznego modelu parametrycznego zdefiniowanego przez wielomiany sklejane. Punkty, w których wielomiany "łączą się", nazywane są węzłami (liczba węzłów = stopień swobody [df] -1). Termin "sklejania" odnosi się do funkcji przedziałowej stosowanej w statystyce w celu matematycznego odtworzenia elastycznych kształtów krzywych przeżycia/ryzyka. Modelowane ryzyka są wygładzane w „węzłach”, w których zmieniają się rozkłady.

Sześcienna krzywa sklejana to krzywa, w której podstawowa funkcja log-skumulowanego ryzyka jest modelowana jako naturalna krzywa sześcienna w logarytmicznej skali czasu. Model może być dopasowany na skali proporcjonalnych ryzyk, skali proporcjonalnych szans lub skali normalnej (probitowej). Gdy nie określono żadnych węzłów (węzeł zerowy),

sześciennym krzywe sklejane redukują się odpowiednio do standardowych rozkładów parametrycznych Weibulla, log-logistycznego i log-normalnego.

Ogólne dopasowanie modelu do kształtu podstawowej funkcji log-skumulowanego ryzyka zależy od liczby i rozmieszczenia zdefiniowanych węzłów. Chociaż dopuszczenie większej liczby węzłów może zapewnić wyższy poziom elastyczności dopasowywanej funkcji, wiąże się to z ryzykiem nadmiernego dopasowania modelu (Royston 2002, Ng 2018). W związku z tym niniejsza analiza została ograniczona do parametryzacji 1- i 2-węzłowej. Węzły były równomiernie rozłożone w nieocenzurowanym czasie dla obserwowanego poziomu pacjentów (tj. na medianie dla 1 węzła lub na 33% i 67% percentylu z 2 węzłami).

7.3.1.3 Ocena dopasowania modelu

Do oceny dopasowania każdego dostosowywanego modelu wykorzystano różne metody, zgodnie z wytycznymi opisanymi w NICE DSU (NICE DSU 2013).

7.3.1.3.1 Pomiary względnego dopasowania modelu

Kryterium informacyjne Akaikiego (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) zapewniają użyteczny test statystyczny względnego dopasowania alternatywnych modeli parametrycznych. Dla zestawu alternatywnych modeli dopasowanych do danych, preferowanym modelem jest ten z minimalną wartością odpowiednio AIC lub BIC.

AIC i BIC mają postać wiarygodności z karą, gdzie podlega karze użycie niepotrzebnych parametrów. Termin kary jest dwukrotnością liczby parametrów dla AIC i $\log(n)$ razy większy od liczby parametrów dla BIC, gdzie n jest liczbą obserwacji. Chociaż nie jest celem uwzględnienie współzmiennych w modelach przeżycia, niektóre modele parametryczne mają więcej parametrów niż inne, a warunki kary uwzględniają właśnie te parametry. Na przykład model wykładniczy ma tylko jeden parametr, podczas gdy model Weibulla ma dwa.

7.3.1.3.2 Wizualne porównanie z krzywymi Kaplana-Meiera

Dostosowanie rozważanych modeli oceniono następnie wizualnie, na ile blisko szacowane krzywe przeżycia są dostosowane do (nieparametrycznych) krzywych Kaplana-Meiera. To wizualne porównanie jest proste i intuicyjne, ale metoda ta jest uważana za mniej pewną niż inne metody oceny wyboru modelu. W szczególności dobre dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera może być ważniejsze w sekcjach, w których obserwuje się dużą liczbę punktów danych w porównaniu z sekcjami, w których jest mniej punktów danych, a zatem istnieje duża niepewność w szacowanej krzywej Kaplana-Meiera. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych ocen trafności przedziałów, oceny wizualne krzywych Kaplana-Meiera również uwzględniają tylko obserwowane dane i nie dostarczają informacji na temat wiarygodności ekstrapolacji.

W celu bardziej ilościowej oceny dopasowania każdego modelu regresji parametrycznej lub krzywej sklejanej do danych z badań klinicznych, oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia porównano z obserwowanym prawdopodobieństwem przeżycia w różnych punktach orientacyjnych. Oparte na modelach przewidywania prawdopodobieństwa przeżycia uznawano za właściwe, jeśli mieściły się w zakresie $\pm 2\%$ wokół obserwowanego prawdopodobieństwa przeżycia, pod warunkiem, że istniała wystarczająca liczba pacjentów (ang. *patients at risk*) w określonym punkcie orientacyjnym. Z reguły obserwowana krzywa

przeżycia może być szczególnie niewiarygodna, gdy liczba pacjentów jest mniejsza niż 15 (Machin 2006).

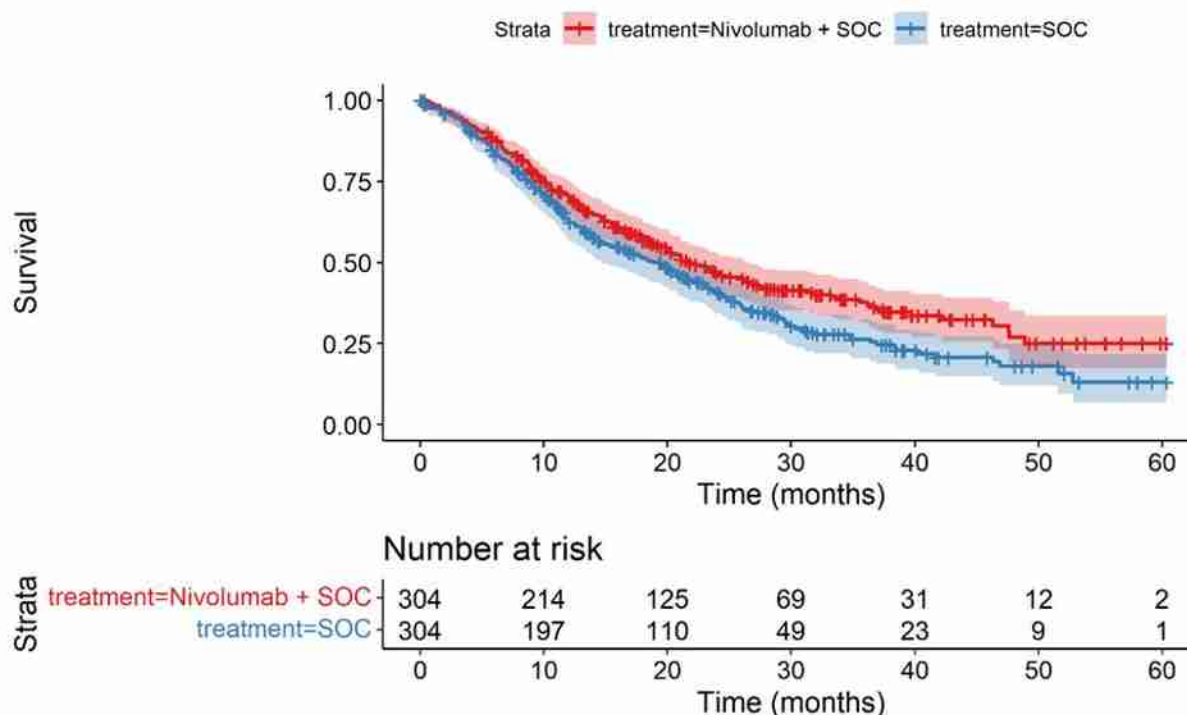
7.3.1.3.3 Wykresy ryzyka

Wykresy ryzyka zostały opracowane w celu oceny, jak blisko znajdują się szacowane wskaźniki ryzyka dla każdego modelu regresji parametrycznej lub krzywej sklejanek w stosunku do zaobserwowanych, wygładzonych wskaźników ryzyka, aby pomóc zweryfikować podstawowe założenie dotyczące ryzyka w czasie dla każdej formy parametrycznej (np. stałe, monotonicznie rosnące/zmniejszające się, zmieniające się w czasie). Do określenia parametrów/pasm (ang. *bandwidth*) wygładzania użyto standardowe parametry wygładzania, jak w funkcji R *muhaaz*. Maksymalny czas użyty do obliczenia wygładzania pasm został ustawiony na maksymalny obserwowany czas przeżycia.

7.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

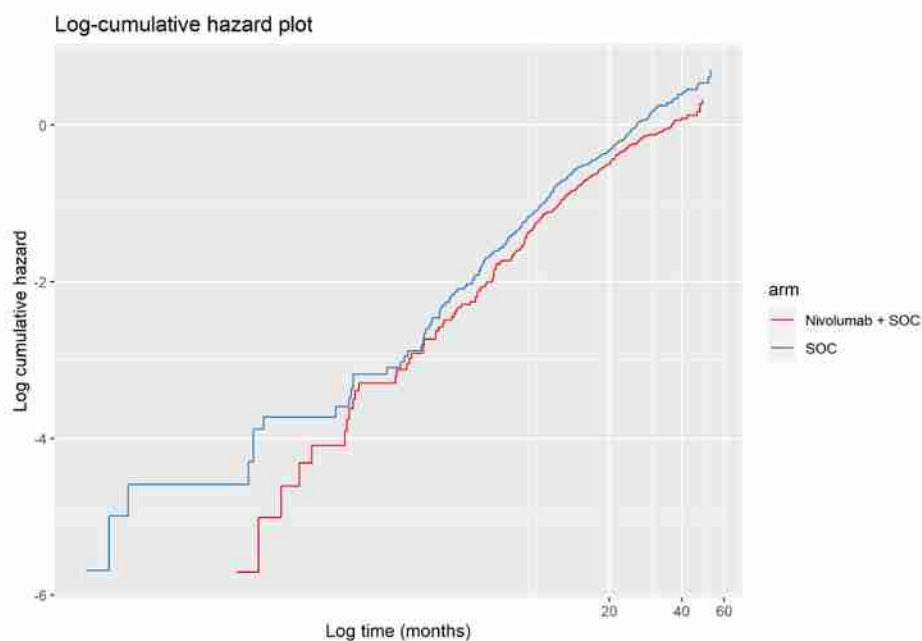
W badaniu CheckMate 901 wykazano istotną poprawę OS w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96]). Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla OS przedstawiono na Ryc. 3. Wykres log-skumulowanego ryzyka i wykres reszt Schoenfelda przedstawiono odpowiednio na Ryc. 4 i Ryc. 5. Oba wykresy wskazują na brak dowodów przeciwko założeniu proporcjonalności. Ponadto ogólna statystyka chi-kwadrat z testu Grambscha-Therneau wynosząca 0,409 na 1 df ($p=0,52$) wskazuje na brak istotnego odstępstwa od założenia proporcjonalności ryzyka na poziomie istotności 0,05. Wykres QQ przedstawiony Ryc. 6 wskazuje, że założenie AFT jest prawdopodobnie spełnione.

Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego (OS).

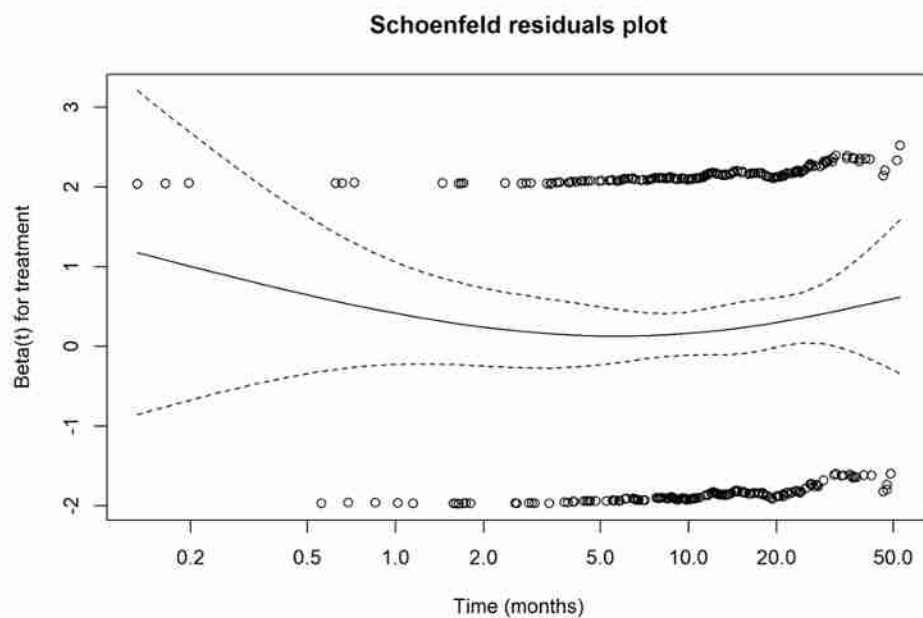


NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC

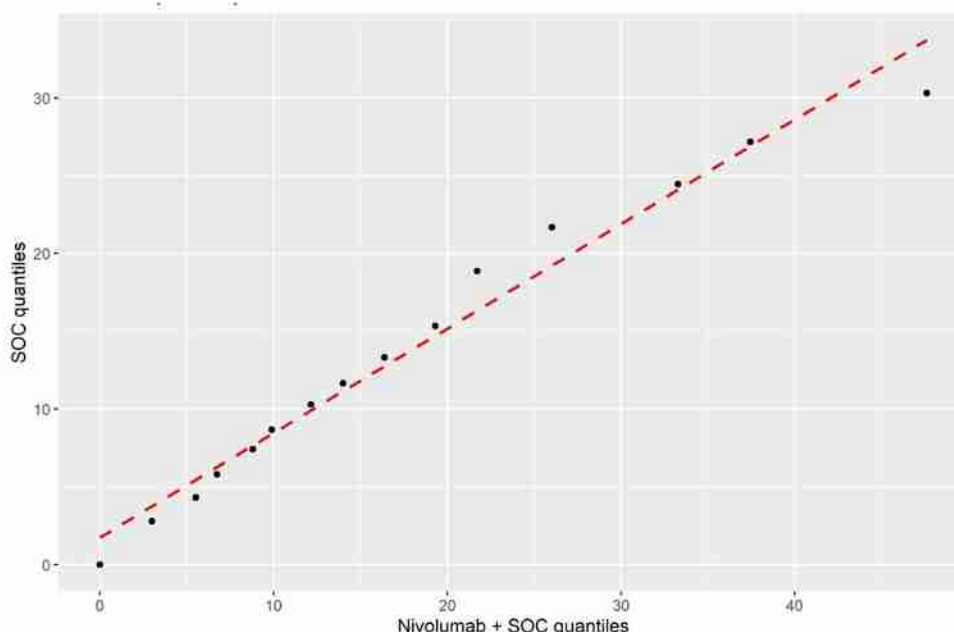
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS).



Ryc. 5. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego (OS).



Ryc. 6. Wykres kwantyl-kwantyl przeżycia całkowitego (OS).



Biorąc pod uwagę, że zarówno założenia PH, jak i AFT są spełnione dla OS, poniżej przedstawiono modele zależne.

7.3.2.1 Modele zależne

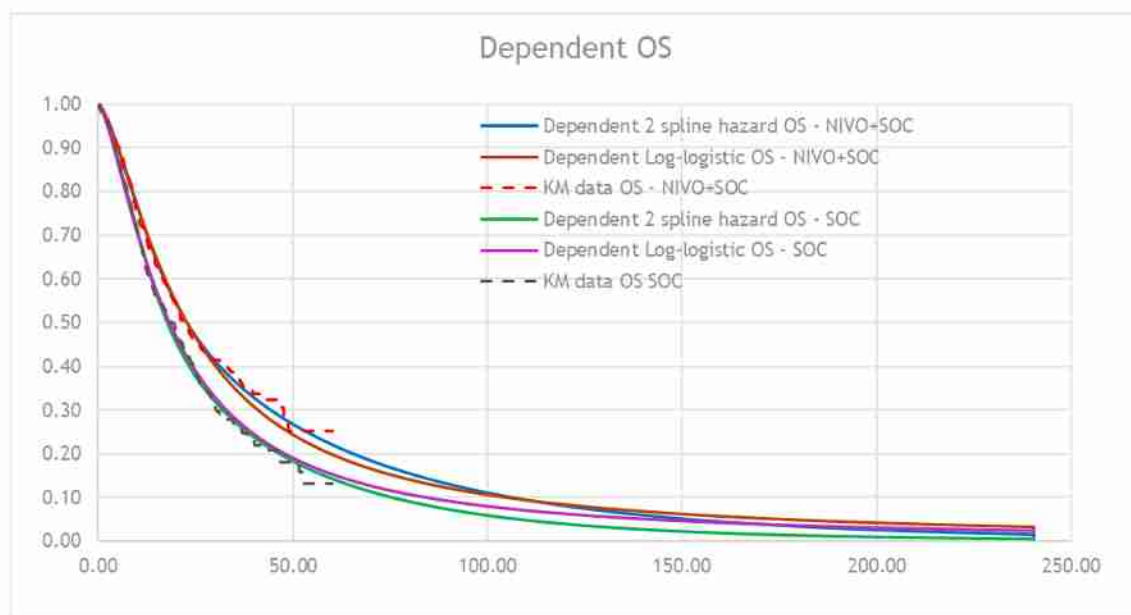
Statystyki dopasowania (AIC/BIC) dla krzywych parametrycznych dostosowywanych do OS przedstawiono w Tab. 6. Statystycznie najlepiej dopasowanymi rozkładami (najniższe AIC i BIC) są log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami, a następnie inne krzywe sklejane. W przypadku wartości AIC, które różnią się o więcej niż 3 punkty, dopasowanie modelu do danych różni się znacząco; sugeruje to, że nie wszystkie modele stanowiłyby wiarygodne dopasowanie do danych, ponieważ zakres obserwowanych wartości AIC jest znacznie większy. Na Ryc. 7 przedstawiono dwie krzywe o najlepszym dopasowaniu statystycznym. Na podstawie oceny wizualnej można stwierdzić, krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami lepiej pasuje do obu ramion niż krzywa log-logistyczna, zwłaszcza od 30 miesięcy do końca obserwacji wynoszącej 60 miesięcy.

Tab. 6. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych OS dla NIVO-CT i GC.

Rozkład	AIC	BIC
log-logistyczny	3 223,07	3 236,30
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	3 223,97	3 246,02
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	3 224,19	3 246,24
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	3 225,00	3 247,05
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	3 225,03	3 242,67
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	3 227,19	3 244,83
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	3 228,18	3 245,82

Rozkład	AIC	BIC
uogólniony Gamma	3 228,65	3 246,29
gamma	3 233,95	3 247,18
Weibulla	3 236,61	3 249,84
log-normalny	3 238,26	3 251,49
wykładniczy	3 239,68	3 248,50
Gompertza	3 241,67	3 254,90

Ryc. 7. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla OS (dopasowanie zależne) - rozkład log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami.



NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC; KM - Kaplana-Meiera; OS - przeżycie całkowite.

W poniższych tabelach (Tab. 7 i Tab. 8) podsumowano obserwowane i oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia w różnych punktach orientacyjnych dla OS odpowiednio w ramieniu NIVO-CT i GC.

W obu ramionach dwa najlepiej dopasowane modele (logarytmiczno-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami) mają tendencję do niedoszacowania obserwowanego prawdopodobieństwa OS po 5 latach. Jednak oszacowania z uwzględnieniem krzywej sklepanej ryzyka z 2 węzłami są bliższe obserwowanemu OS w ciągu pierwszych 3 lat (40 miesięcy), kiedy liczba pacjentów w grupie ryzyka wynosi więcej niż ok. 15.

Oszacowane ryzyka dla OS w oparciu o najlepiej dopasowane modele zależne przedstawiono na Ryc. 8 i Ryc. 9 odpowiednio dla ramienia NIVO-CT i dla ramienia GC. Wykresy wskazują, że obserwowane wskaźniki ryzyka w obu ramionach mają kształt odwróconej litery U, zatem dopasowana byłaby nie-monotoniczna funkcja ryzyka. Krzywa sklejana szans z 2 węzłami lepiej pasuje do krzywej ryzyka w ramieniu NIVO-CT niż krzywa log-logistyczna. Wydaje się jednak, że oba rozkłady nie odzwierciedlają w pełni krzywej ryzyka w ramieniu GC.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dopasowanie danych OS z badania CheckMate 901 za pomocą krzywej sklepanej ryzyka z 2 węzłami.

Tab. 7. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.

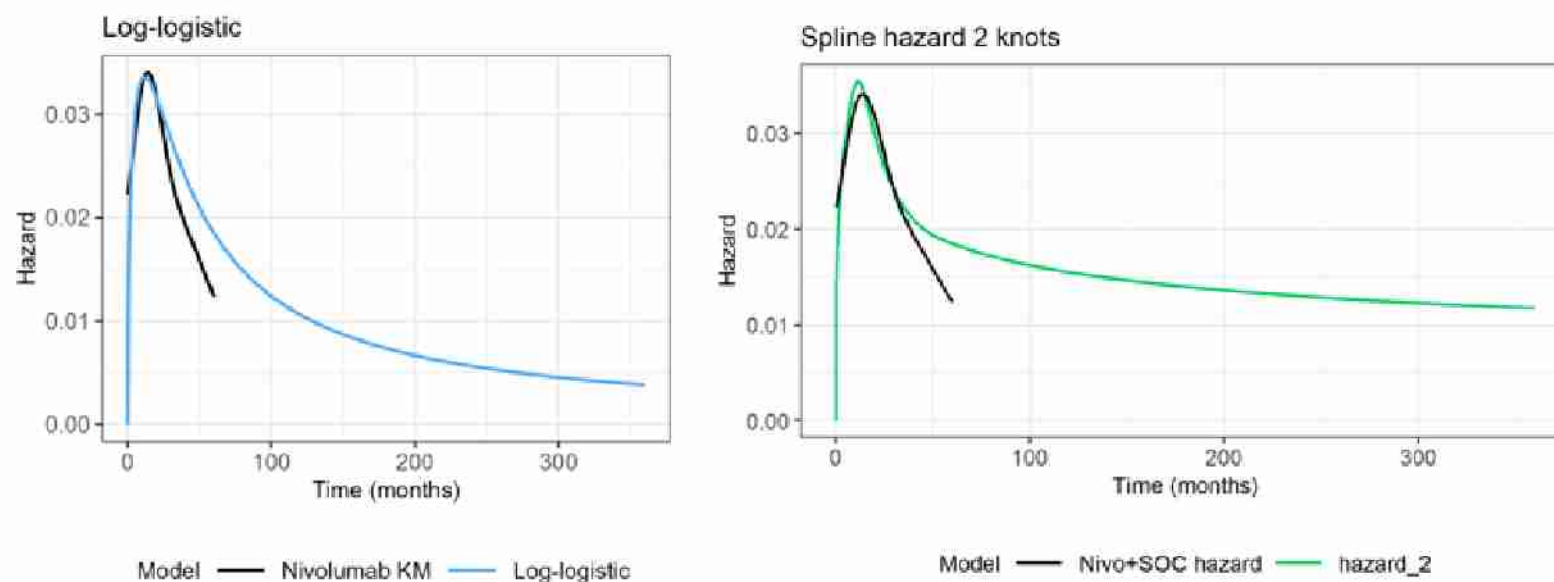
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 8. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.

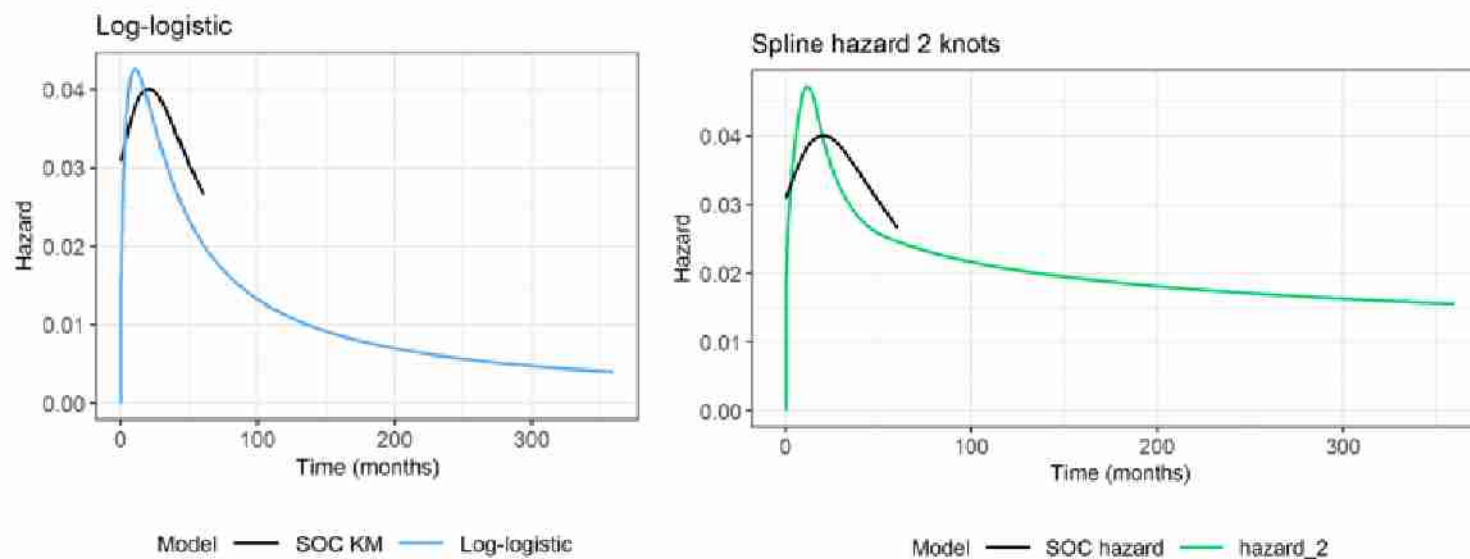
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 8. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - modele o najlepszym dopasowaniu.



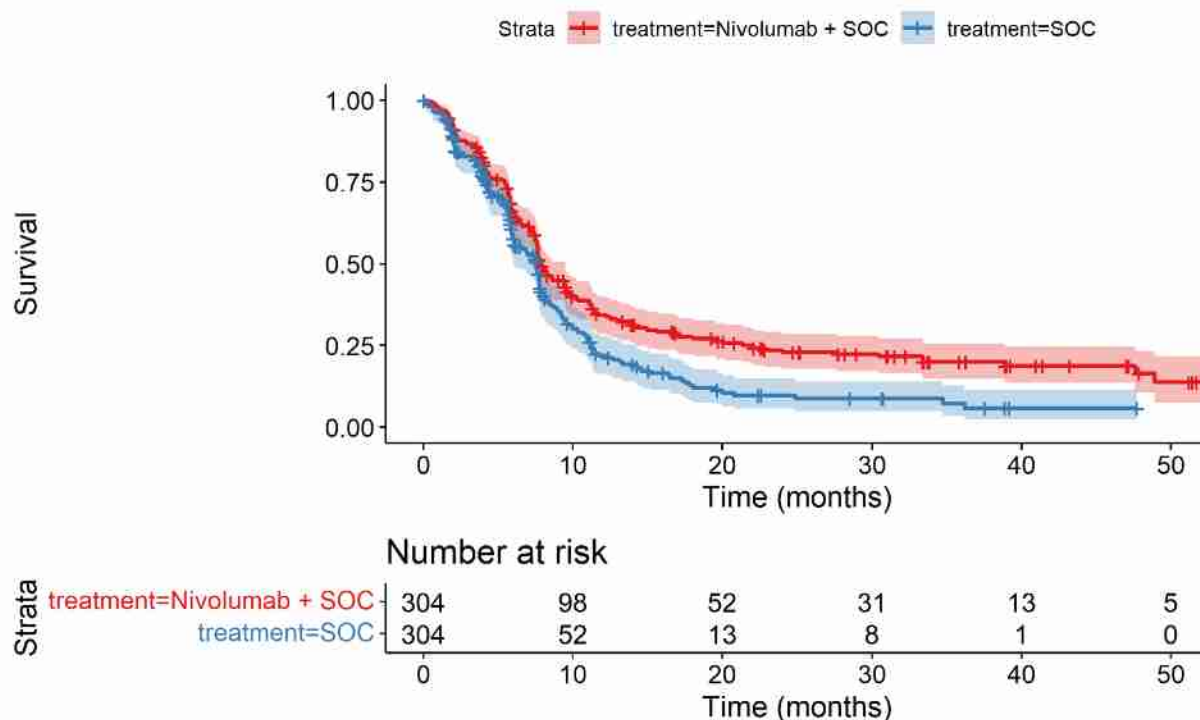
Ryc. 9. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - modele o najlepszym dopasowaniu.



7.3.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

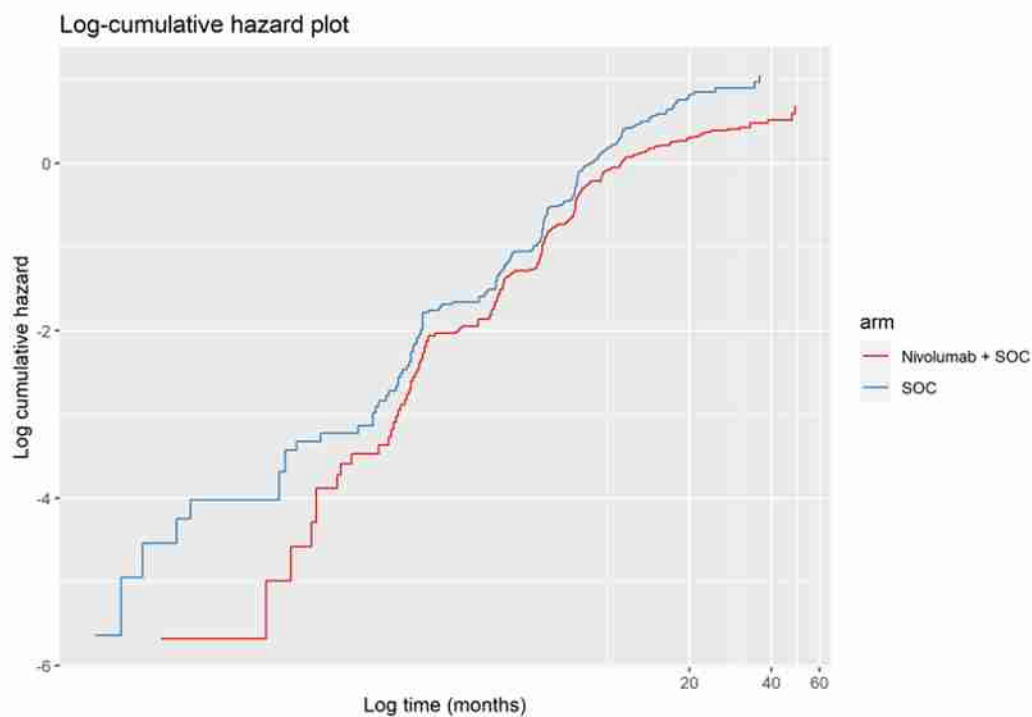
W badaniu CheckMate 901 wykazano istotną poprawę PFS w ocenie BICR w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88]). Wykres Kaplana-Meiera dla PFS dla poszczególnych ramion leczenia przedstawiono na Ryc. 10. Wykres log-skumulowanego ryzyka i wykres reszt Schoenfelda przedstawiono odpowiednio na Ryc. 11 i Ryc. 12. Oba wykresy wskazują na brak dowodów przeciwko założeniu proporcjonalności. Ponadto ogólna statystyka chi-kwadrat z testu Grambscha-Therneau wynosząca 1,18 na 1 df ($p=0,28$) wskazuje na brak istotnego odstępstwa od założenia proporcjonalności ryzyk na poziomie istotności 0,05. Wykres QQ przedstawiony na Ryc. 13 wskazuje na pewne odchylenie od założenia AFT.

Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

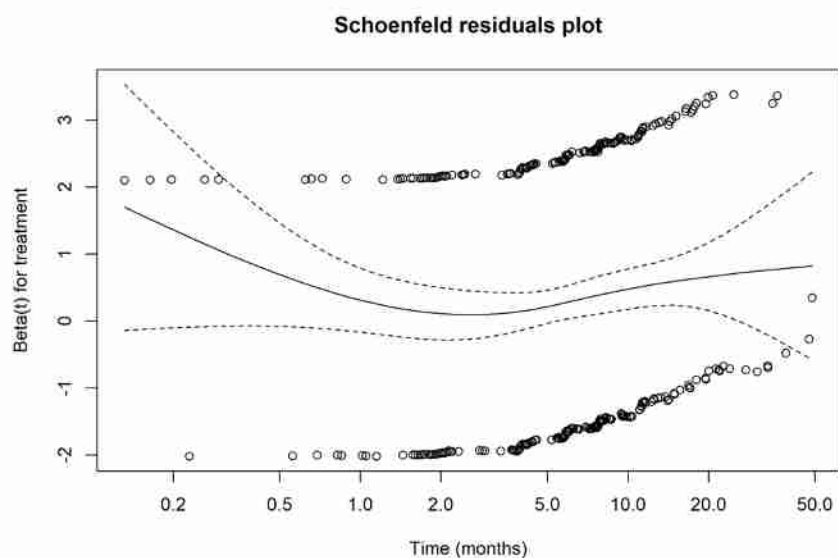


NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC.

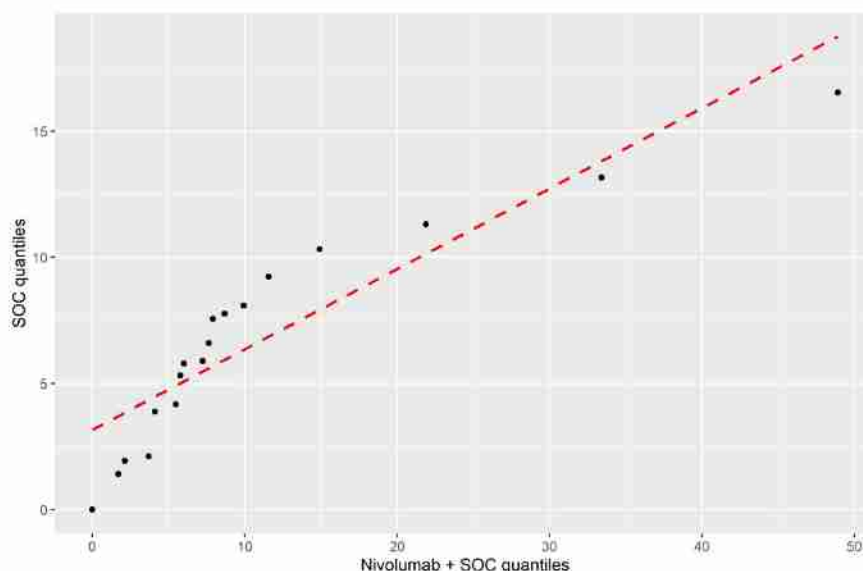
Ryc. 11. Wykresy log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Ryc. 12. Wykresy reszt Schoenfelda dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Ryc. 13. Wykres kwantyl-kwantyl dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).



Biorąc pod uwagę, że założenie PH jest spełnione dla PFS, poniżej przedstawiono modele zależne.

7.3.3.1 Modele zależne

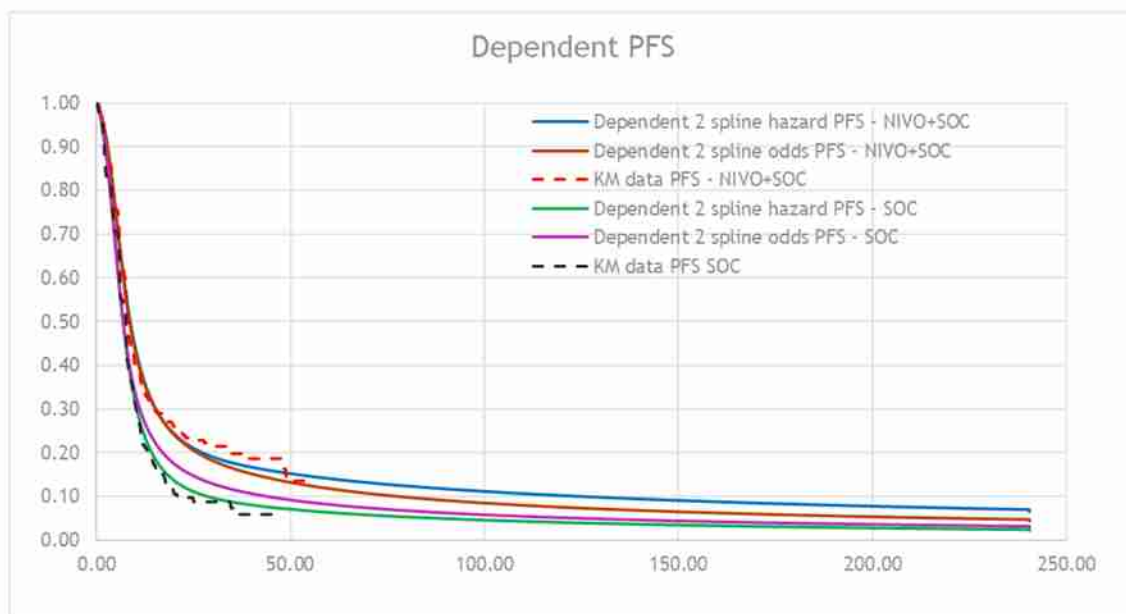
Statystyki dopasowania (AIC/BIC) krzywych parametrycznych dostosowywanych do PFS przedstawiono w Tab. 9. Krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami są statystycznie najlepiej dopasowanymi rozkładami (najniższe AIC i BIC), a następnie inne krzywe sklejane. W przypadku wartości AIC, które różnią się o więcej niż 3 punkty, istnieje znacząco różne dopasowanie modelu do danych; sugeruje to, że nie wszystkie modele stanowiłyby wiarygodne dopasowanie do danych, ponieważ zakres obserwowanych wartości AIC jest znacznie większy. Na Ryc. 14 przedstawiono krzywe z najlepszym dopasowaniem statystycznym. Z wizualnej oceny wynika, że krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami wydaje się być lepiej dopasowany do obu ramion w porównaniu do krzywej sklejanej szans z 2 węzłami.

Tab. 9. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych PFS dla NIVO-CT i GC.

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	2 783,60	2 805,65
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	2 794,31	2 816,36
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	2 796,24	2 818,29
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	2 821,07	2 838,71
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	2 822,09	2 839,73
log-logistyczny	2 822,15	2 835,38
log-normalny	2 841,21	2 854,44
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	2 842,54	2 860,18

Rozkład	AIC	BIC
uogólniony Gamma	2 842,83	2 860,47
Gompertza	2 879,01	2 892,24
gamma	2 888,77	2 902,00
wykładniczy	2 895,12	2 903,94
Weibulla	2 895,40	2 908,63

Ryc. 14. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla PFS (dopasowanie zależne) - krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami.



NIVO-SOC=NIVO-CT; SOC=GC; KM - Kaplana-Meiera; PFS -przeżycie wolne od progresji choroby.

W poniższych tabelach (Tab. 10 i Tab. 11) podsumowano obserwowane i oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia w różnych punktach orientacyjnych dla PFS odpowiednio w ramieniu NIVO-CT i GC.

W obu ramionach krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami daje bardziej zbliżone oszacowania do obserwowanych PFS niż krzywa sklejana szans z 2 węzłami.

Oszacowane ryzyka dla PFS w oparciu o najlepiej dopasowane modele zależne przedstawiono na Ryc. 15 dla ramienia NIVO-CT i na Ryc. 16 dla ramienia GC. Wykresy wskazują, że zaobserwowane wskaźniki ryzyka w obu ramionach mają kształt odwróconej litery U, a zatem dopasowana byłaby nie-monotoniczna funkcja ryzyka. W przypadku obu ramion krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami jest lepiej dopasowana do krzywej ryzyka niż krzywa sklejana szans z 2 węzłami.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dopasowanie danych PFS z badania CheckMate 901 za pomocą krzywej sklejanej ryzyka z 2 węzłami, a w analizie wrażliwości za pomocą krzywej sklejanej szans z 2 węzłami.

Tab. 10. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.

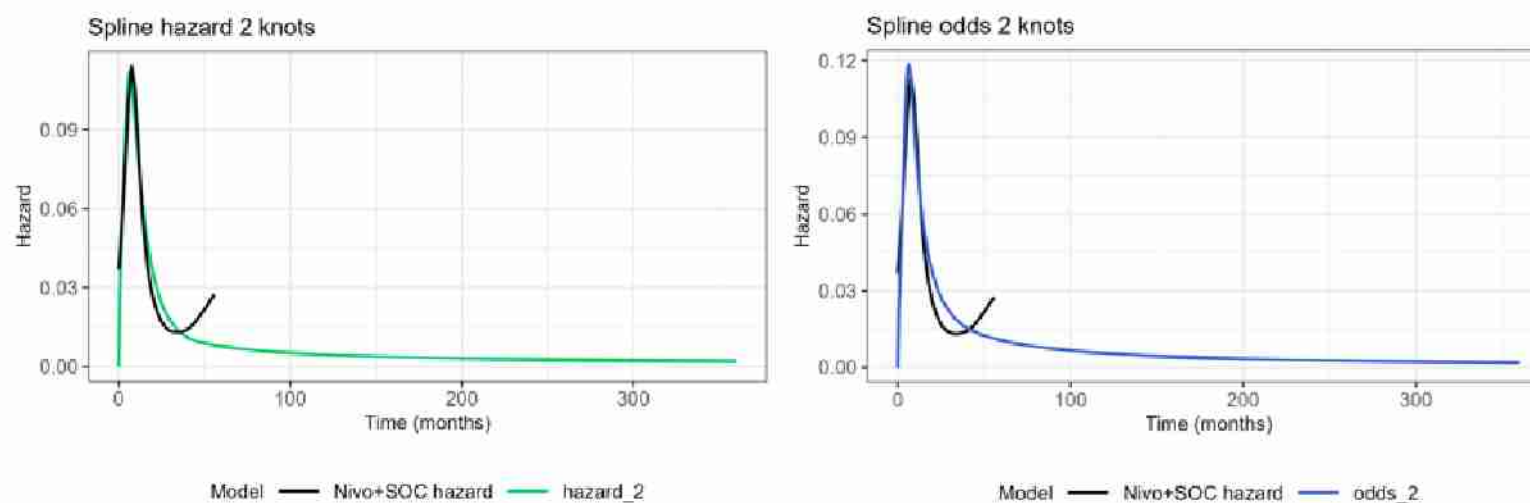
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 11. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.

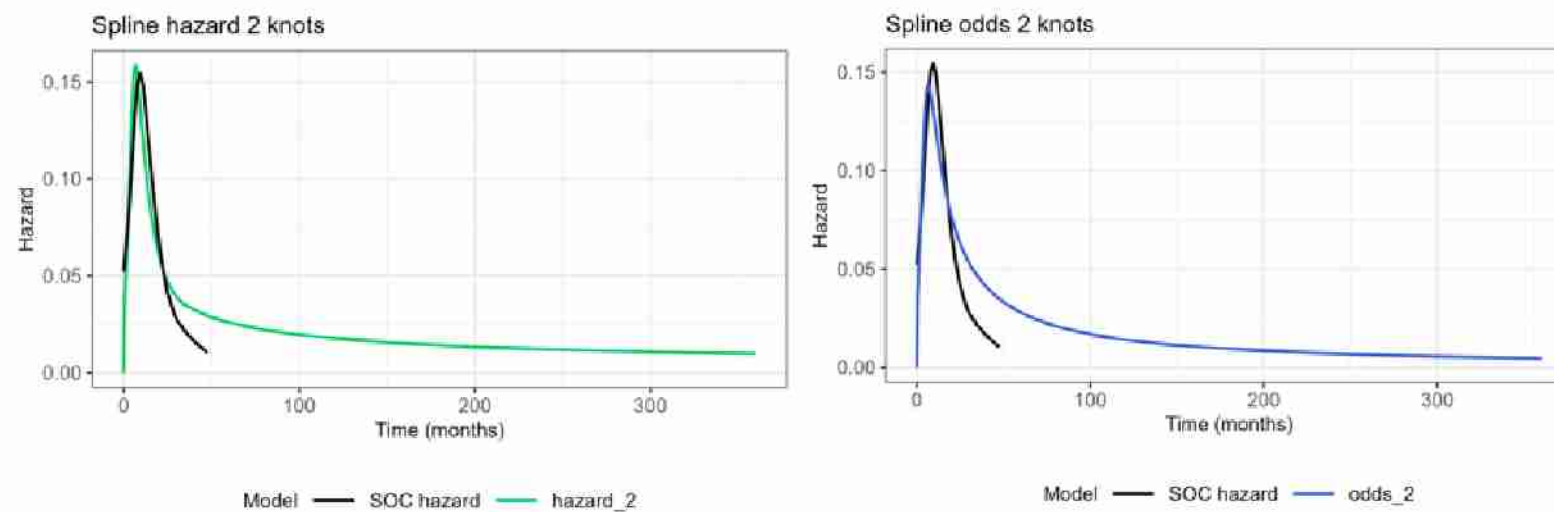
Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa Kaplana-Meiera z badania CM 901	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	OS								
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
uogólniony Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 15. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - najlepiej dopasowane modele.



Ryc. 16. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - najlepiej dopasowane modele.



7.3.4 OS i PFS dla komparatorów zewnętrznych

W związku z brakiem danych dotyczących skuteczności innych komparatorów z badania CheckMate 901, przeprowadzono wyszukiwanie badań umożliwiających porównanie z dodatkowymi terapiami. W analizie podstawowej przyjęto, że założenie proporcjonalnego ryzyka (PH) jest spełnione dla zewnętrznych komparatorów, a stałe wartości HR zastosowano do ekstrapolacji PFS i OS przy użyciu GC jako ramienia referencyjnego. W przypadku GC+AVE współczynniki ryzyka zostały wykorzystane bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023) do skorygowania krzywych GC z badania CheckMate 901. Aby uzyskać PFS i OS dla GC+AVE, dostosowano przeżycie w ramieniu GC po zakończeniu terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną i zalecanego okresu bez leczenia. Dla PFS, HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowano do ramienia GC po tym okresie bez leczenia. W przypadku OS, HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowano do odsetka pacjentów, którzy byli w stanie PF w ramieniu GC badania CheckMate 901. W przypadku pozostałych pacjentów, u których doszło do progresji w ramieniu GC, OS nie zostało skorygowane. Podstawowym założeniem było podobieństwo ramienia GC w badaniu CheckMate 901 i ramienia chemioterapii (stosowanej przed włączeniem do badania) w badaniu JAVELIN Bladder 100. W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki ryzyka dla PFS i OS wykorzystane w analizie.

Tab. 12. HR zastosowane do modelowania OS i PFS w ramieniu GC+AVE.

Komparator	OS, HR [95%CI]	PFS, HR [95%CI]	Źródło
GC+AVE*	0,79 [0,61; 1,02]	0,56 [0,45; 0,71]	JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023)

GC+AVE - gemcytabina + cisplatyna + awelumab; *uwzględnienie stosowania awelumabu u wszystkich pacjentów bez progresji choroby.

7.3.5 Długość leczenia

W modelu ekonomicznym można przyjąć różne założenia dotyczące czasu trwania leczenia (DoT). W analizie podstawowej wykorzystano średnią liczbę dawek bezpośrednio z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT i GC dla uproszczenia i w celu dokładnego odzwierciedlenia liczby dawek z badania. Tam, gdzie było to stosowne, zastosowano liczbę dawek w modelu cykl po cyklu, aby umożliwić dyskontowanie po pierwszym roku. W przypadku NIVO-CT uwzględniono trzytygodniową przerwę między częścią I (terapia skojarzona), a częścią II (monoterapia NIVO), zgodnie z projektem badania CheckMate 901.

W przypadku czasu trwania leczenia awelumabem wykorzystano krzywą DoT Kaplana-Meiera (KM) awelumabu i jej ekstrapolację na podstawie dokumentacji przedłożonej w ramach oceny technologii medycznych (HTA) w Norwegii (NoMA 2021). Średnia DoT została wyprowadzona z pola pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*, AUC) z cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej (NoMA 2021). W modelu wykorzystano średni DoT z pięcioletnim ograniczeniem leczenia (zalecanym przez NICE) (NICE 2022). Kryteria włączenia do badania JAVELIN Bladder 100 obejmowały pacjentów bez progresji choroby po zastosowaniu od 4 do 6 cykli chemioterapii. Średnia liczba dawek (cykli) w ramieniu GC w badaniu CheckMate 901 wyniosła [REDACTED]. W związku z tym w analizie przyjęto, że pacjenci otrzymali [REDACTED] dawek GC przed podaniem awelumabu. Czas wolny od leczenia przyjęto oparto na medianie raportowanej w badaniu JAVELIN Bladder 100, co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do

leczenia awelumabem w ramach programu lekowego 141.FM w Polsce^{**}. W poniższej tabeli przedstawiono szacunkową średnią liczbę dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.

Tab. 13. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.

Komparator	Średnia liczba dawek / czas trwania leczenia (tygodnie)	Źródło
NIVO-CT	[redacted]	CheckMate 901
GC	[redacted]	CheckMate 901
GC+AVE	[redacted] Czas wolny od leczenia: 7 tygodni Awelumab: 61,28 tygodnia	CheckMate 901, Obwieszczenie MZ, Powles 2023

*4,46 dawki w I roku i 2,60 dawka w II roku; rozpoczęcie stosowania awelumabu przyjęto od kolejnego cyklu.

W analizie wrażliwości uwzględniono również:

- odchylenie średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT o $\pm$ 10%;
- minimalną i maksymalną liczbę dawek schematu GC w ramieniu GC+AVE na podstawie danych z badania JAVELIN Bladder 100;
- odchylenie czasu trwania leczenia awelumabem o $\pm$ 10%.

Tab. 14. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.

Wariant	Komparator	Średnia liczba dawek / czas trwania leczenia (tygodnie)	Źródło
1/2	NIVO-CT	[redacted]	założenie
3/4	GC+AVE	[redacted]	założenie
5/6	GC+AVE	Awelumab: 67,41/55,15 tygodnia	założenie

*4,91 dawki w I roku i 2,86 dawki w II roku/4,01 dawki w I roku i 2,34 dawki w II roku.

W analizie scenariuszowej przyjęto również inny sposób szacowania trwania leczenia, tj. w oparciu o krzywą KM dla DoT dla NIVO-CT z badania CheckMate 901. W modelach onkologicznych często zakłada się, że PFS można wykorzystać jako wskaźnik DoT. Niemniej, pacjenci mogą przerwać leczenie przed progresją (np. z powodu nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych) lub kontynuować leczenie po progresji choroby. W badaniu CheckMate 901 zarówno PFS, jak i DoT były mierzone bezpośrednio, a krzywe KM są dostępne dla obu punktów końcowych. W związku z tym, dla NIVO-CT dane KM dla DoT mogą być zatem bezpośrednio wykorzystane jako źródło czasu trwania leczenia w modelu.

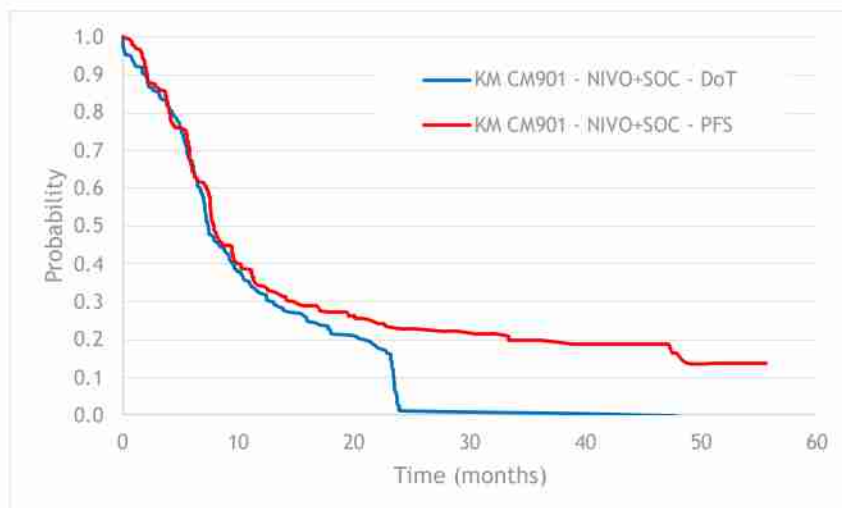
Na Ryc. 17 przedstawiono krzywe KM dla PFS i DoT dla NIVO-CT z badania CheckMate 901. Krzywa KM dla PFS dla NIVO-CT leży powyżej krzywej KM dla DoT, co wskazuje, że część pacjentów mogła przerwać leczenie przed progresją choroby. Stromy spadek krzywej DoT

^{**} zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego konieczne jest zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej (Obwieszczenie MZ).

można również zaobserwować po 24 miesiącach, co odzwierciedla zakończenie leczenia NIVO po 2 latach zgodnie z protokołem badania.

W ramieniu GC+AVE w analizie wrażliwości wykorzystano ekstrapolację DoT z zasadą zatrzymania wynoszącą 5 lat dla awelumabu.

Ryc. 17. Krzywe KM dla DoT i PFS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT.



NIVO-SOC=NIVO-CT; DoT - czas trwania leczenia; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

Tab. 15. Czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.

Wariant SA	Komparator	Czas trwania leczenia	Źródło
7	NIVO-CT	KM DoT	CheckMate 901
	GC+AVE	KM DoT*	JAVELIN Bladder 100

*przy założeniu 18 tygodniowej terapii GC.

7.3.6 Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wszystkich opcji modelowania parametrycznego przeżycia rekomendowanych w powyższych rozdziałach. Dla NIVO-CT i GC do modelowania OS i PFS zastosowano podejście parametryczne wykorzystujące ekstrapolacje badania CheckMate 901. Czas trwania leczenia (DoT) modelowano przy użyciu średniej liczby dawek z badania CheckMate 901. Dla komparatorów zewnętrznych zastosowano stałe HR względem ramienia GC do otrzymania OS i PFS.

Tab. 16. Podsumowanie analiz przeżycia dla OS, PFS i DoT.

Punkt końcowy	Podejście w analizie podstawowej
Komparatory w badaniu klinicznym	
OS	NIVO-CT: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami
PFS	NIVO-CT: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami
DoT	NIVO-CT: średnia liczba dawek z badania CheckMate 901

Punkt końcowy	Podjęcie w analizie podstawowej
Komparatory zewnętrzne - GC+AVE	
OS	Na podstawie HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowanych względem ramienia GC
PFS	Na podstawie HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowanych względem ramienia GC
DoT	Średnia długość leczenia na podstawie danych literaturowych

7.4 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia. Analizowana populacja odpowiada populacji chorych włączonych do badania CheckMate 901 kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (ze względu na analizowane skojarzenie niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną). Charakterystyka wyjściowa chorych w modelu została oparta na charakterystyce pacjentów w badaniu CheckMate 901 (Tab. 17). Średni wiek badanej populacji wyniósł 64,0 lat. Odsetek kobiet wynosił 22,7%, a średnia całkowita masa ciała 72,80 kg.

Tab. 17. Charakterystyka podstawowa pacjentów z badania CheckMate 901.

Charakterystyka	NIVO-CT (N=304)	GC (N=304)
Wiek, lata, średnia	63,7	64,3
Mężczyźni, %	77,6	77,0
Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)		
pęcherz moczowy	235 (77,3)	219 (72,0)
moczowód	23 (7,6)	33 (10,9)
cewka moczowa	10 (3,3)	6 (2,0)
miedniczka nerkowa	33 (10,9)	44 (14,5)
inna	3 (1,0)	2 (0,7)
ECOG, n (%)		
0	162 (53,3)	162 (53,3)
1	140 (46,1)	142 (46,7)
>1	2 (0,7)	0 (0)
Ekspresja PD-L1, n (%)		
<1%	192 (63,2)	195 (64,1)
≥1%	112 (36,8)	109 (35,9)

Powierzchnię ciała pacjentów niezbędną do oszacowania dawek większości leków przyjęto na podstawie formuły Gehana i Georga: $0,01545 \cdot (\text{wzrost}^{0,54468}) \cdot (\text{masa ciała}^{0,46336})$, w której wzrost przyjęto na podstawie danych dla Polski (mężczyźni: 180,69 cm; kobiety: 165,78 cm; WPR 2024), natomiast udział kobiet (22,7%) oraz masę ciała pacjentów (72,80 kg) na podstawie badania CheckMate 901. Powierzchnia ciała polskich pacjentów wyniosła 1,89 m² (wartość spójna z założeniami modelu globalnego, tj. 1,87 m², na podstawie wniosku dla awelumabu w NICE). W analizie wrażliwości wartość powierzchni ciała odchyłono o ±10%.

Tab. 18. Charakterystyka pacjentów modelu.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	64,0	CheckMate 274
Kobiety, %	22,7%	
Masa ciała, kg	BC: 72,80; SA1: 80,08; SA2: 65,52	
Powierzchnia masy ciała, m ²	BC: 1,89; SA1: 2,08; SA2: 1,70	oszacowania własne* (WPR 2024, CheckMate 901)

*oszacowania na podstawie formuły Gehana i Georga.

7.5 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2023) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2024). Tablice trwania życia przedstawiają prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

7.6 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) uwzględnione w modelu obejmują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE) stopnia 3, 4 lub 5, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w ramieniu NIVO-CT lub GC badania CheckMate 901 lub w ramieniu GC+AVE (na podstawie badania JAVELIN Bladder 100). Uwzględnione zdarzenia niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, 4 lub 5 uwzględnione w modelu.

TRAE	CM901		JAVELIN Bladder 100
	NIVO-CT	GC	GC+AVE
Zmęczenie	████	████	1,7%
Anemia	████	████	4,1%
Wymioty	████	████	1,2%
Zmniejszenie liczby limfocytów	████	████	0,0%
Neutropenia	████	████	0,0%
Leukopenia	████	████	0,0%
Trombocytopenia	████	████	0,0%
Podwyższona lipaza	████	████	0,0%
Zmniejszona liczba neutrofilii	████	████	0,0%
Zmniejszona liczba płytek krwi	████	████	0,0%
Zmniejszona liczba leukocytów	████	████	0,0%
Zwiększenie ALT/AST	████	████	0,0%
Zakażenie układu moczowego	████	████	4,4%
Źródło	████████████████████		Powles 2023

AST: transaminaza asparaginianowa; ALT: transaminaza alaninowa/aminotransferaza alaninowa.

Koszt i utratę użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowano jako jednorazowy koszt/spadek użyteczności w pierwszym cyklu modelu. Oznacza to, że całkowity koszt leczenia i utrata użyteczności na epizod każdego AE jest mnożona przez odsetek każdego AE przedstawiony w Tab. 19 i uwzględniony w pierwszym tygodniu. Przyjęto, że zarówno koszt leczenia na epizod, jak i utrata użyteczności na epizod uwzględniają czas trwania AE. Zastosowanie kosztów AE i utraty użyteczności w pierwszym tygodniu stanowi potencjalnie konserwatywne założenie z dwóch powodów:

- zdarzenia niepożądane, które wystąpią po roku leczenia, zostaną zdyskontowane pod względem kosztów i QALY; dlatego zastosowanie tych kosztów w pierwszym tygodniu spowoduje przeszacowanie wpływu zdarzeń niepożądanych;
- pierwszy tydzień ma maksymalną liczbę pacjentów leczonych (pacjenci z PFS zagrożeni wystąpieniem AE); w związku z tym zastosowanie kosztu i utraty użyteczności związanej z AE w tygodniu pierwszym spowoduje przeszacowanie wpływu AE.

W modelu, gdy wybierane są użyteczności specyficzne dla leczenia, utrata użyteczności związana z każdym AE jest ustawiona na zero, ponieważ zakłada się, że użyteczności specyficzne dla leczenia pośrednio uwzględniają wszystkie powiązane utraty użyteczności (patrz rozdz. 7.7). Jako opcję w modelu uwzględniono również całkowitą użyteczność stanu zdrowia, która zakłada, że użyteczności stanu zdrowia nie uwzględniają utraty użyteczności związanej z każdym leczeniem, dlatego utrata użyteczności związana z AE musi zostać wyraźnie wychwycona i włączona.

7.7 Jakość życia

W celu oszacowania wartości użyteczności w modelu wykorzystano dwa podejścia: użyteczności oparte na progresji i specyficzne dla leczenia.

W badaniu CheckMate 901 do oceny jakości życia wykorzystano system opisowy EQ-5D-5L. W modelu, analogicznie jak w modelu globalnym, zastosowane zostały użyteczności wg EQ-5D-3L zgodnie z zaleceniami NICE (NICE 2023).

W analizie podstawowej przyjęto całkowite wartości użyteczności według stanu zdrowia uzyskane z badania CheckMate 901 zmapowane przy użyciu algorytmu EEPRU (Tab. 20), mające zastosowanie bez względu na przyjęty wariant analizy (komparator). W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla leczenia uzyskane z badania CheckMate 901 (Tab. 21). W przypadku komparatora zewnętrznego, tj. GC+AVE (wariant 2 analizy), wartości użyteczności przyjęto analogicznie jak w ramieniu NIVO-CT.

Tab. 20. Całkowite użyteczności stanu zdrowia na podstawie progresji.

Stan zdrowia	Wartość (SE)	Źródło
Przeżycie wolne od progresji (PF)	██████████	██████████
Progresja choroby (PD)	██████████	

Tab. 21. Użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla leczenia.

Lek	Wartość PF (SE)	Wartość PD (SE)	Źródło
NIVO-CT			
GC			
GC+AVE			

Wartości utraty użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych podsumowano w poniższej tabeli. Wartości utraconej użyteczności są stosowane w przypadku wybrania podejścia ogólnego stanu zdrowia i ogólnych użyteczności stanu zdrowia. W przypadku zastosowania użyteczności stanu zdrowia specyficznych dla leczenia założono, że uwzględniają one już utratę użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, dlatego utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych analizowano osobno ustawiono na 0, aby uniknąć dublowania obliczeń.

Tab. 22. Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Źródło	Czas trwania (dni)	Źródło
Zmęczenie	-0,073	NICE 2021, Nafees 2008	108	NICE 2021*
Anemia	-0,090	NICE 2021, Beusterien 2010	28	NICE 2021*
Wymioty	-0,048	NICE 2021, Nafees 2008	19	NICE 2021*
Obniżenie liczby limfocytów	-0,090	Założono, jak dla leukopenii	14	Założono, jak dla leukopenii
Neutropenia	-0,180	NICE 2017, Attard 2014	84	NICE 2017, Attard 2014
Gorączka neutropeniczna	-0,180	Założono, jak dla neutropenii	84	Założono, jak dla neutropenii
Infekcja	0,000	Założenie	0	Założenie
Leukopenia	-0,090	NICE 2017, Frederix 2013	14	NICE 2017, Frederix 2013
Trombocytopenia	-0,180	NICE 2017, Attard 2014	84	NICE 2017, Attard 2014
Zaparcie	-0,048	Założono, jak dla wymiotów	19	Założono, jak dla wymiotów
Zwiększenie lipazy	-0,090	NICE 2021, założono, jak dla anemii	28	NICE 2021, założono, jak dla anemii
Zmniejszona liczba neutrofili	-0,180	Założono, jak dla neutropenii	84	Założono, jak dla neutropenii
Zmniejszona liczba płytek krwi	-0,180	Założono, jak dla trombocytopenii	84	Założono, jak dla trombocytopenii
Zmniejszona liczba leukocytów	-0,090	Założono, jak dla leukopenii	14	Założono, jak dla leukopenii
Wzrost ALT/AST	-0,057	NICE 2021, Sullivan 2006	33	NICE 2021, Gauci 2018

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Źródło	Czas trwania (dni)	Źródło
Zakażenie układu moczowego	-0,009	NICE 2021, Sullivan 2006	14	NICE 2021, Sullivan 2006

AST: transaminaza asparaginianowa; ALT: transaminaza alaninowa/aminotransferaza alaninowa; *na podstawie analizy NICE w raku nerki z 2019 r.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo brak utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przy ogólnych użyteczności stanu zdrowia (zgodnie z założeniami analizy podstawowej).

7.8 Dalsze leczenie

7.8.1 Leczenie podtrzymujące przed progresją choroby (wariant 1 - analiza wrażliwości)

W ramieniu GC pacjenci kwalifikowali się do immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego przed wystąpieniem progresji (przed leczeniem w 2 linii). W badaniu CheckMate 901 18,8% pacjentów w ramieniu GC otrzymało immunoterapię w okresie wolnym od progresji. W analizie przyjęto, że jest to leczenie podtrzymujące. W badaniu CheckMate 901 pacjenci w ramach immunoterapii otrzymywali m. in. niwolumab, pembrolizumab czy awelumab. W Polsce dostępne jest jedynie leczenie podtrzymujące awelumabem, z związku z tym przyjęto, że wszyscy pacjenci (tj. 18,8%) stosują awelumab.

W celu określenia czasu trwania leczenia podtrzymującego wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera (KM) DoT dla awelumabu i jej ekstrapolację z dokumentacji przedłożonej w ramach norweskiej oceny technologii medycznych (NoMA 2021). Średni czas trwania leczenia obliczono na podstawie pola pod krzywą cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej na podstawie wniosków z Norwegii. W modelu zastosowano średni DoT z maksymalnym limitem leczenia wynoszącym pięć lat zalecanym przez NICE (NICE 2022). Czas do rozpoczęcia leczenia podtrzymujące przyjęto na podstawie średniego czasu do rozpoczęcia immunoterapii w badaniu CheckMate 901. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte założenia.

Tab. 23. Założenia dotyczące terapii podtrzymującej w ramieniu GC.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Czas do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego	3,31 mies.	CheckMate 901
Czas trwania terapii podtrzymującej	14,10 mies.	średni czas trwania leczenia awelumabem - model log-logistyczny (NoMA 2021)

7.8.2 Leczenie po progresji choroby

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii część początkowej randomizowanej kohorty zostanie poddana kolejnemu leczeniu. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie wyniósł 40,1% (122/304) w grupie NIVO-CT i 46,7% (142/304) w grupie GC, co

obliczono na podstawie badania CheckMate 901. W przypadku GC+AVE, na podstawie danych z badania JAVLEIN Bladder 100, 52,9% pacjentów otrzymało dalsze leczenie (Powles 2023). Założono, że ci pacjenci otrzymają dalszą przeciwnowotworową terapię systemową (refundowaną w Polsce) w 2 linii.

Tab. 24. Terapie stosowane w 2 linii leczenia.

Terapia	NIVO-CT	GC (bez AVE)*	GC+AVE**
enfortumab wedotyny	■	■	■
karboplatyna	■	■	■
cisplatyna	■	■	■
gemcytabina	■	■	■
paklitaksel	■	■	■

*odsetki przyjęte u pacjentów, którzy nie stosowali terapii podtrzymującej awelumabem; **odsetki przyjęte u pacjentów, którzy stosowali terapię podtrzymującą awelumabem.

7.9 Dawkowanie

Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.

W badaniu CheckMate 901 (zgodnie z protokołem badania) w ramieniu NIVO-CT niwolumab (w dawce 360 mg) podawano w skojarzeniu z cisplatyną (70 mg/m²) i gemcytabiną (1000 mg/m² 1. i 8. dnia) w 3-tygodniowych cyklach (do 6 cykli terapii skojarzonej), a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w badaniu CheckMate 901 (spójne z ChPL).

Chemioterapia

Dawkowanie cisplatyny i gemcytabiny w ramieniu chemioterapii przyjęto analogicznie jak w ramieniu interwencji, tj. cisplatyna w dawce 70 mg/m² i gemcytabina w dawce 1000 mg/m² (1. i 8. dnia cyku) co 3 tygodnie (do 6 cykli).

Terapia podtrzymująca awelumabem

W modelu dawkowanie awelumabu w ramach terapii podtrzymującej przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Bavencio ChPL), tj. 800 mg awelumabu podawane dożylnie co 2 tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w modelu dawkowanie w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.

Tab. 25. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.

Lek	Dawka	Sposób podania	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Liczba cykli
Niwolumab - I	360 mg	IV	3	1	6
Niwolumab - II	480 mg	IV	4	1	.*
Cisplatyna	70 mg/m ²	IV	3	1	6
Gemcytabina	1000 mg/m ²	IV	3	2	6
Awelumab	800 mg	IV	2	1	.**

I - terapii a skojarzona; II - monoterapia; *do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki (czas trwania terapii przyjęto na podstawie badania CheckMate 901, patrz rozdz. 7.3.5); *do 5 lat (czas trwania terapii przyjęto na podstawie pola pod krzywą cyfrowej ekstrapolacji log-logistycznej krzywej KM dla awelumabu z dokumentacji przedłożonej w ramach norweskiej oceny technologii medycznych (NoMA 2021).

Powierzchnię ciała pacjentów niezbędną do oszacowania dawek leków przyjęto na podstawie formuły Gehana i Georga uwzględniając udział kobiet oraz masę ciała pacjentów na podstawie badania CheckMate 901 (patrz rozdz. 7.4).

Terapie stosowane po progresji choroby

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przyjęto, że po progresji choroby stosowane następujące terapie: enfortumab wedotyny, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina i paklitaksel (patrz rozdz. 7.8.2).

Dawkowanie enfortumabu wedotyny przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Padcev ChPL), zgodnie z zapisami programu lekowego 141.FM, w którym finansowany jest enfortumab wedotyny w leczeniu raka urotelialnego (w drugiej linii). Dawkowanie chemioterapii przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu.

Założono, że czas trwania wszystkich kolejnych terapii wynosi 2,54 miesiąca w oparciu o ważony czas leczenia z badania KEYNOTE-045 dla paklitakselu i docetakselu na podstawie wniosku NICE dla pembrolizumabu (zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego).

Tab. 26. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.

Lek	Dawka	Sposób podania	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Czas trwania, mies.
enfortumab wedotyny	1,25 mg/kg	IV	4	3	2,54
karboplatyna	470 mg	IV	4	1	2,54
cisplatyna	70 mg/m ²	IV	4	1	2,54
gemcytabina	1000 mg/m ²	IV	4	3	2,54
paklitaksel	175 mg/m ²	IV	3	1	2,54

7.10 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 901 wyniosła 64 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba z wysokim ryzykiem nawrotu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2024 r.; Komunikat DGL) oraz Obwieszczenia MZ^{††}; koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z przetargów (Przetarg AVE, Przetarg EV) oraz Obwieszczenia MZ;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 107/2024/DSOZ z dnia 28 października 2024 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

7.10.1 Koszty zakupu leków

W wariantcie analizy z RSS koszt zakupu niwolumabu przyjęto na [REDAKTOWANO], koszt gemcytabiny - 0,06 PLN/mg, cisplatyny - 0,59 PLN/mg, awelumabu - 12,50 PLN/mg; karboplatyny - 0,24 PLN/mg, paklitakselu - 0,38 PLN/mg, enfortumabu wedotyny - 159,89 PLN/mg.

^{††} uwzględniono zmiany przedstawione w projekcie Obwieszczenia MZ, który wejdzie w życie 1 stycznia 2025 r.

W wariacie analize bez RSS koszt zakupu niwolumabu przyjęto na 67,72 PLN/mg, koszt gemcytabiny - 0,09 PLN/mg, cisplatyny - 0,74 PLN/mg, awelumabu - 18,66 PLN/mg; karboplatyny - 0,29 PLN/mg, paklitakselu - 0,60 PLN/mg, enfortumabu wedotyny - 161,02 PLN/mg.

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

Tab. 27. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg - analiza z RSS, PLN/mg		Koszt na mg - analiza bez RSS, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
niwolumab	■	■	67,72	67,72
gemcytabina	0,06	0,06	0,09	0,09
cisplatyna	0,59	0,59	0,74	0,74
awelumab	12,50	12,50	18,66	18,66
karboplatyna	0,24	0,24	0,29	0,29
paklitaksel	0,38	0,38	0,60	0,60
enfortumab wedotyny	159,89	159,89	161,02	161,02

7.10.2 Koszty podania leków

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

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 76/2024/DGL z dnia 02 sierpnia 2024 r. oraz Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,72 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,70 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 28. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	836,18*
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	665,34**

*wycena punktowa x 1,72 PLN/pkt (program lekowy); **wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (chemioterapia).

7.10.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla niwolumabu, awelumabu i enfortumabu wedotyny (stosowanych w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia raka urotelialnego[‡];
- dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto dwukrotne/trzykrotne rozliczenie procedury w zależności od czasu trwania terapii).

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 76/2024/DGL z dnia 02 sierpnia 2024 r. oraz Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,72 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,70 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 29. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 76/2024/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/4 tyg.
5.08.08.0000193	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii	2 045,95	3 514,94	269,45*
5.08.08.0000194	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii	1 434,80	2 464,99	188,97*

*wycena punktowa x 1,72 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Tab. 30. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt terapii, PLN	Koszt, PLN/4 tyg.
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 380,66*^	374,16
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	920,44**^	333,36

*trzykrotne rozliczenie w ramach chemioterapii pierwszej linii (w tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu w wariantcie podstawowym, tj. dla 15-tygodniowej terapii); (chemioterapia GC w pierwszej linii); **dwukrotne rozliczenie w ramach 11 tygodniowej terapii (chemioterapia drugiej linii); ^wycena punktowa x 1,70 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

[‡] w ramach programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym finansowany jest aktualnie awelumab w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny; enfortumab wedotyny w leczeniu raka urotelialnego (w drugiej linii) oraz niwolumab w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową po radykalnej resekcji z wysokim nawrotem.

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

7.10.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badań klinicznych CheckMate 901 i JAVELIN Bladder 100 w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 uwzględniono: zmęczenie, anemia, wymioty, zmniejszenie liczby limfocytów, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, podwyższona lipaza, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększenie ALT/AST i zakażenie układu moczowego.

Koszty pojedynczych zdarzeń oszacowano uwzględniając wycenę punktową na podstawie odpowiedniego zarządzenia NFZ mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji. Dla hospitalizacja w ramach JGP wycenę punktu przyjęto jako 1,84 PLN/pkt na podstawie obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT). W przypadku świadczeń specjalistycznych przyjęto średnią wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt - świadczenia w zakresie onkologii (NFZ Informator o umowach).

Zmęczenie, wymioty

W przypadku zmęczenia i wymiotów przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2023/DSOZ.

Tab. 31. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	75,15*

*wartość punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. anemii, neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, zmniejszenia liczby limfocytów, zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby płytek krwi, zmniejszenia liczby leukocytów przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP).

Tab. 32. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	18 146,08*
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	5 497,92*
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	767,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Podwyższona lipaza

Dla podwyższonej lipazy przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: G37 (ostre zapalenie trzustki). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 33. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0007037	Ostre zapalenie trzustki	4 995	9 190,80*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zwiększenie ALT/AST

W przypadku zwiększenia ALT/AST przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: G16 (ostre choroby wątroby). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 34. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0007016	Ostre choroby wątroby	4 605	8 473,20*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zakażenie układu moczowego

Dla zakażenia układu moczowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych). Koszt zdarzenia przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 68/2024/DSOZ.

Tab. 35. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	2 607,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

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

Tab. 36. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Zmęczenie	75,15	75,15
Anemia	9 764,64	9 764,64
Wymioty	75,15	75,15
Zmniejszenie liczby limfocytów	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Leukopenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Podwyższona lipaza	9 190,80	9 190,80
Zmniejszona liczba neutrofilii	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba płytek krwi	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba leukocytów	9 764,64	9 764,64
Zwiększenie ALT/AST	8 473,20	8 473,20
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28

7.10.5 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)

Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) przyjęto na podstawie najnowszego zlecenia w leczeniu raka urotelialnego z 2023 r. (AE Opdivo 2022). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 37. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia	9 988,93	9 988,93	AE Opdivo 2022

7.11 Dyskontowanie

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

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

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

7.12 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

Tab. 38. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii	zgodnie z analizowanym wskazaniem i badaniem CheckMate 901	7.4
Horyzont czasowy	dożywni (30-letni)	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	5
Model OS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana z 2 węzłami	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	7.3.2
Model PFS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana z 2 węzłami	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	7.3.3
OS i PFS dla GC+AVE (HR dla GC+AVE vs GC)	OS: HR=0,79 [95%CI: 0,61; 1,02]; PFS: HR=0,56 [95%CI:0,45; 0,71]	JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023)	7.3.4
Czas trwania leczenia dla NIVO-CT, GC i GC+AVE	NIVO-CT, GC: średnia liczba dawek; AVE: DoT KM (krzywa log-logistyczna)	NIVO-CT, GC: CheckMate 901; AVE: JAVELIN Bladder 100 (Powles 2023)	7.3.5
Powierzchnia ciała pacjentów	1,79 m ²	CheckMate 901, WPR 2024	7.4
Masa ciała pacjentów	72,8	CheckMate 901	7.4
Podstawowa użyteczność zdrowia stanu	Stan wolny od progresji (PF): Progresja choroby (PD):	CheckMate 901 - użyteczności ogólne zgodnie z polskim zestawem wartości EQ-5D	7.7
Zdarzenia niepożądane	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów	CheckMate 901, JAVELIN Bladder 100	7.5
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 19, Tab. 22	dane literaturowe	7.7
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

Tab. 39. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab - z RSS / bez RSS	■ /67,72	■ /67,72

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
gemcytabina - z RSS / bez RSS	0,06 / 0,09	0,06 / 0,09
cisplatyna - z RSS / bez RSS	0,59 / 0,74	0,59 / 0,74
awelumab - z RSS / bez RSS	12,50 / 18,66	12,50 / 18,66
karboplatyna - z RSS / bez RSS	0,24 / 0,29	0,24 / 0,29
paklitaksel - z RSS / bez RSS	0,38 / 0,60	0,38 / 0,60
enfortumab wedotyny - z RSS / bez RSS	159,89 / 161,02	159,89 / 161,02
Koszty podania terapii, PLN		
NIVO-CT	836,18	826,18
GC, chemioterapia II linii	665,34	665,34
enfortumab wedotyny	836,18	826,18
awelumab	836,18	826,18
Koszty monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		
NIVO-CT - I rok	269,45	269,45
NIVO-CT - II rok	188,97	188,97
GC	374,16	374,16
chemioterapia II linii	333,36	333,36
awelumab, enfortumab wedotyny - I rok	269,45	269,45
awelumab, enfortumab wedotyny - II rok	188,97	188,97
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	9 988,93	9 988,93
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Zmęczenie	75,15	75,15
Anemia	9 764,64	9 764,64
Wymioty	75,15	75,15
Zmniejszenie liczby limfocytów	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Leukopenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Podwyższona lipaza	9 190,80	9 190,80
Zmniejszona liczba neutrofili	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba płytek krwi	9 764,64	9 764,64
Zmniejszona liczba leukocytów	9 764,64	9 764,64
Zwiększenie ALT/AST	8 473,20	8 473,20
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28

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

7.13 Walidacja modelu

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

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

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

7.13.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz. 14.2).

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do chemioterapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub

z przerzutami raka urotelialnego. Ograniczeniem dwóch analiz (Meng 2024 i Xiang 2024) jest uwzględnienie w ramieniu komparatora jedynie chemioterapii, bez leczenia podtrzymującego.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 40. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Meng 2024	analiza kosztów- użyteczności	Przeprowadzono ocenę opłacalności niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego z perspektywy płatnika w Chinach. W tym celu wykorzystano model Markowa do oceny kosztów i wyników zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w 10-letnim horyzoncie czasowym. W analizie porównano niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną z chemioterapią cisplatyną i gemcytabiną. W ramach drugiej linii przyjęto stosowanie chemioterapii opartej na platynie. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (bez progresji, progresja, zgon) oszacowano na podstawie badania CheckMate 901. Wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera, które dostosowano za pomocą krzywych przeżycia. Uwzględniono również tablice trwania życia w populacji Chin. Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej.	Analiza podstawowa wykazała, że stosowanie niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przynosi korzyść w postaci 0,59 QALY przy dodatkowym koszcie stosowania w wysokości \$78 780,61. Wskaźnik ICUR wyniósł \$133 526,46/QALY. Przy progu opłacalności Chin (\$38,223/QALY) terapia niwolumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną nie jest terapią opłacalną w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.
Rieger 2024	analiza kosztów- użyteczności	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowanie SoC, tj. gemcytabiny i cisplatyny ± awelumab, w porównaniu z nowymi terapiami, tj. enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem oraz niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii z perspektywy płatnika w Niemczech i Stanach Zjednoczonych. Zastosowano modelu Markowa. Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym. Dane kliniczne w zakresie przeżycia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przyjęto na podstawie badań CheckMate 901 i EV302/Keynote-A39. Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych. W ramach drugiej linii uwzględniono możliwość zastosowania immunoterapii oraz chemioterapii w zależności o wcześniej stosowanie terapii.	SoC pozostaje najtańszą strategią leczenia z szacunkową wartością kosztów na poziomie €163 424 (USA: \$518 041) w horyzoncie dożywotnim przy jednocześnie najniższej korzyści klinicznej w postaci 1,21 QALY. Niwolumab w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z SoC jest terapią skuteczniejszą (1,71 QALY) przy wyższych kosztach leczenia (€206 853/\$597 802) Współczynniki efektywności kosztowej oszacowano na €87 340/QALY (USA:\$281 142/QALY).

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Xiang 2024	analiza kosztów- użyteczności	Przeprowadzono ocenę opłacalności niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego z perspektywy płatnika w Chinach i Stanach Zjednoczonych. Wykorzystano w tym celu model podzielonego przeżycia z uwzględnieniem trzech stanów zdrowia: wolny od progresji choroby, progresja choroby i zgon. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Populację w modelu przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych z badania CheckMate 901. Wyniki kliniczne w obu ramionach przyjęto w oparciu o dane OS i PFS z badania CheckMate 901, a następnie dopasowano parametryczne krzywe przeżycia. W analizie uwzględniono koszty leków, testów laboratoryjnych, tomografii komputerowej, podania leków, opieka wspomagającej, opieki terminalnej i leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych.	Analiza wykazała, że leczenie pierwszego rzutu za pomocą niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (terapia skojarzona) oraz gemcytabiną z cisplatyną (chemioterapia) przyniosło korzyści w zakresie przeżycia wynoszące odpowiednio 4,238 lat życia i 2,979 lat życia o u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym. Po uwzględnieniu jakości życia, niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną zapewnił korzyści w postaci 0,931 QALY i 0,923 QALY odpowiednio dla populacji USA i Chin, zwiększając jednocześnie całkowity koszt leczenia odpowiednio o \$108 838 i \$48 001. Współczynniki efektywności kosztowej ICUR oszacowano na \$116 856/QALY w USA i \$51 997/QALY w Chinach, tj. poniżej przyjętego progu opłacalności w przypadku USA i powyżej dla Chin.

SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*).

7.13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia⁸;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby i u chorych po progresji choroby, spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 4 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 12 grudnia 2024 r. włączono 1 opublikowane badania spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - patrz rozdz. 14.3.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym przedstawione w odnalezionych badaniach.

⁸ nie uwzględniono badań przeprowadzonych jedynie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Tab. 41. Użyteczności zdrowia w przerzutowym raku urotelialnym przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
McGregor 2022	wiele ośrodków	119	EQ-5D-3L	PF*:	0,80
		118	EQ-5D-3L VAS		66,9

*progresja choroby po leczeniu PD-1/PD-L1 w połączeniu ze związkami platyny

7.14 Analiza wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.14.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.14.2).

7.14.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: wariant analizy (podejście w zakresie terapii podtrzymującej), rozkład PFS dla NIVO-CT i GC, czas trwania leczenia, powierzchnia ciała pacjentów, masa ciała pacjentów, użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla leczenia oraz utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

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

Tab. 42. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Wariant analizy - komparator w modelu	wariant (porównanie z GC+AVE)	założenie w oparciu o wyniki badania ankietowego (wariant spójny z praktyką kliniczną)	wariant (porównanie z GC)	założenie (wariant spójny ze schematem badania CM 901)	7.1
2	Rozkład PFS dla NIVO-CT i GC	krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami	lepsze dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	krzywa sklejana szans z 2 węzłami	mniejsze dopasowanie do danych	7.3.3
3A	Czas trwania leczenia (NIVO-CT)	średnia liczba dawek	CheckMate 901	+10%	założenie	7.3.5
3B				-10%		
4A	Czas trwania leczenia chemioterapią (GC+AVE)	w oparciu o średnią liczbę dawek/cykli w ramieniu GC	na podstawie badania CheckMate 901	w oparciu o maksymalną liczbę dawek	na podstawie JAVELIN Bladder 100 (Powles 2023)	7.3.5
4B				w oparciu o minimalną liczbę dawek		
5A	Czas trwania leczenia awelumabem (GC+AVE)	61,28 tygodnia	JAVELIN Bladder 100 (Powles 2023)	+10%	założenie	7.3.5
5B				-10%		
6	Czas trwania leczenia (NIVO-CT, GC+AVE)	średnia liczba dawek, średni czas trwania leczenia	CheckMate 901, Powles 2023	krzywe Kaplana-Meiera dla DoT	CheckMate 901, Powles 2023	7.3.5
7A	Powierzchnia ciała pacjentów	1,89 m ²	CheckMate 901, WPR 2023 (na podstawie wzoru Gehana i Georga)	+10%	założenie	7.4
7B				-10%		
8A	Masa ciała pacjentów	72,80 kg	CheckMate 901	+10%	założenie	7.4
8B				-10%		

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
9	Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	tak	dane literaturowe	nie	założenie	7.7
10	Użyteczności stanów zdrowia	ogólne użyteczności stanów zdrowia	CheckMate 901	użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla leczenia	CheckMate 901	7.7
11	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

7.14.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

7.15 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną niwolumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **217 641 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy z RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.14) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.15).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu NIVO-CT w porównaniu do stosowania GC ± AVE.

8.1 Analiza podstawowa

Tab. 43. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa.

Parametr	NIVO-CT	GC ± AVE	NIVO-CT vs GC ± AVE
QALY			
LYG*			

*wartości niezdyskontowane.

Tab. 44. Wyniki kosztowe: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Parametr	NIVO-CT	GC ± AVE	NIVO-CT vs GC ± AVE
Koszty zakupu leków, PLN			
Koszty podania leków, PLN			
Koszty monitorowania leczenia, PLN			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN			
Koszty dalszego leczenia (po progresji), PLN			
Koszty opieki terminalnej, PLN			
Koszty łącznie, PLN			

Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
NIVO-CT vs GC ± AVE	

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.14.1.

[illegible]

Tab. 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3A				
SA 3B				
SA 4A				
SA 4B				
SA 5A				

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
SA 5B	████	████	████	████
SA 6	████	████	████	████
SA 7A	████	████	████	████
SA 7B	████	████	████	████
SA 8A	████	████	████	████
SA 8B	████	████	████	████
SA 9	████	████	████	████
SA 10	████	████	████	████
SA 11	████	████	████	████

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: NIVO-CT vs GC ± AVE.

	NIVO-CT	GC ± AVE	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	████	████	████
QALY	████	████	████
ICUR, PLN/QALY			████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Tab. 48. Wyniki analizy progowej.

Wariant	Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml			Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml		
	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak. *	Zmiana, %	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak. *	Zmiana, %
BC						
SA 1						
SA 2						
SA 3A						
SA 3B						
SA 4A						
SA 4B						
SA 5A						
SA 5B						
SA 6						
SA 7A						
SA 7B						
SA 8A						
SA 8B						
SA 9						
SA 10						
SA 11						

9 Wyniki analizy bez RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.14) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.15).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu NIVO-CT w porównaniu do stosowania GC±AVE.

9.1 Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC ± AVE przez NIVO-CT wynosi 677 066 PLN/QALY.

Tab. 49. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa.

Parametr	NIVO-CT	GC ± AVE	NIVO-CT vs GC ± AVE
QALY			
LYG*			

*wartości niezdyskontowane.

Tab. 50. Wyniki kosztowe: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

Parametr	NIVO-CT	GC ± AVE	NIVO-CT vs GC ± AVE
Koszty zakupu leków, PLN			
Koszty podania leków, PLN			
Koszty monitorowania leczenia, PLN			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN			
Koszty dalszego leczenia (po progresji), PLN			
Koszty opieki terminalnej, PLN			
Koszty łącznie, PLN			

Tab. 51. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
NIVO-CT vs GC ± AVE	677 066

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.14.1.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 534 952 PLN/QALY (wariant 3B) do 886 287 PLN/QALY (wariant 6).

Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań (wariant 6, wzrost współczynnika ICUR o 31%), zmiana średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT (warianty 3A i 3B, zmiana współczynnika ICUR od ±21%), przyjęcie krzywej sklepanej szans z 2 węzłami w celu oszacowania PFS dla NIVO-CT i GC (wariant 2, wzrost współczynnika ICUR o 21%) oraz przyjęcie w ramieniu komparatora terapii GC zgodnie z badaniem klinicznym (wariant 1, spadek współczynnika ICUR o 21%).

Zmiana czasu trwania leczenia chemioterapią lub awelumabem w ramieniu komparatora (warianty 4A, 4B, 5A i 5B) związana była ze zmianą ICUR o 7-8%). Nieuwzględnienie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (wariant 9) ma wpływ jedynie na wartość współczynnika ICUR (spadek o 8%). Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (wariant 11) związane jest ze spadkiem ICUR o 15%.

Zmiana średniej powierzchni ciała przeciętnego pacjenta (warianty 7A i 7B), zmiana średniej masy ciała przeciętnego pacjenta (warianty 8A i 8B) oraz przyjęcie użyteczności stanów zdrowia specyficznych dla leczenia (wariant 10) związane było ze zmianą ICUR o <2%.

Tab. 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC			677 066	-
SA 1			536 634	-20,74%
SA 2			819 477	21,03%
SA 3A			819 179	20,99%
SA 3B			534 952	-20,99%
SA 4A			729 003	7,67%
SA 4B			616 527	-8,94%
SA 5A			629 751	-6,99%

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

9.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Tab. 54. Wyniki analizy progowej.

Wariant	Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml			Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml		
	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak. *	Zmiana, %	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak. *	Zmiana, %
BC						
SA 1						
SA 2						
SA 3A						
SA 3B						
SA 4A						
SA 4B						
SA 5A						
SA 5B						
SA 6						
SA 7A						
SA 7B						
SA 8A						
SA 8B						
SA 9						
SA 10						
SA 11						

10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 28 sierpnia 2024 r. zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii (badanie CheckMate 901).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym pochodzące badania klinicznego fazy III CheckMate 901 dla populacji całkowitej).

W badaniu CheckMate 901 jedynie niewielka część pacjentów w ramieniu komparatora (GC) otrzymała terapię podtrzymującą inhibitorami punktów kontrolnych, w tym awelumabem (9%), przed progresją choroby. Dodatkowo, zgodnie z definicją pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu, dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zastosowane w modelu w przypadku pacjentów którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby, zostały ocenzone w momencie ostatniej oceny guza, która została przeprowadzona w dniu lub przed datą rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono wariant analizy z wynikami badania JAVELIN Bladder 100 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego w *Analizie klinicznej*, dotyczącego stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną).

W analizie przyjęto dożywotni (30-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych (badanie CheckMate 901) jest niepełna dojrzałość danych oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywotni horyzont analizy. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanego OS i PFS. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna) oraz kryteria informacyjne AIC i BIC.

W przypadku komparatorów zewnętrznych, tj. nieuwzględnionych w badaniu CheckMate 901 (terapia podtrzymująca awelumabem u wszystkich pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii), do ekstrapolacji PFS i OS przy użyciu GC jako ramienia referencyjnego zastosowano stałe wartości HR bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023).

W modelu, zgodnie z założeniami autorów, nie analizowano skuteczności kolejnych etapów leczenia, tj. terapii drugiej linii leczenia. Założono taki sam czas trwania leczenia po wystąpieniu progresji, a zmiana udziałów poszczególnych terapii ma wpływ jedynie na koszty.

Nie rozważano możliwości przerwania leczenia lub zmiany dawkowania - założono, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie i pozostający w stanie wolnym od progresji generują koszty pełnego przebiegu leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników oceny jakości życia z badania CheckMate 901. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia zazwyczaj wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W analizie podstawowej założono, że ogólne wartości użyteczności stanów zdrowia nie uwzględniają utraty użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Całkowita średnia utrata QALY w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych dla każdego leczenia została określona w wyniku obliczenia sumy indywidualnej utraty QALY związanej z każdym ZN. Całkowita utrata QALY z powodu ZN została zastosowana raz na początku modelu, przy założeniu że ZN wystąpiły na wczesnym etapie leczenia. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem ZN nie były gromadzone w badaniu CheckMate 901, a wartości pochodzą z opublikowanych danych literaturowych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi i średnim czasem trwania każdego epizodu ZN. Dodatkowo uwzględniono również wariant analizy z zestawem użyteczności stanu zdrowia specyficznych dla leczenia, dla którego założono, że uwzględniają one już utratę użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

W niniejszej analizie wykorzystano model podzielonego przeżycia, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na szacowany wiek chorych w modelu wynoszący 64 lata nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. wariant analizy (podejście w zakresie terapii podtrzymującej), rozkład PFS dla NIVO-CT i GC, czas trwania leczenia, powierzchnia ciała pacjentów, masa ciała pacjentów, użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla leczenia, utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych oraz stopy dyskontowe.

11 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-żyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

W analizie kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (*Analiza kliniczna*). Badanie CheckMate 901, będące głównym źródłem danych w analizie, to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz chemioterapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Wyniki badania CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji 33,4 mies.) w populacji całkowitej (zgodnej z populacją wnioskowaną) wskazują, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną związane było z istotnie statystycznie niższym o 22% ryzykiem zgonu ($HR=0,78$ [95%: 0,63; 0,96], $p=0,02$) oraz istotnie statystycznie niższym o 28% ryzykiem progresji choroby ($HR=0,72$ [95%: 0,59; 0,88], $p=0,001$). **Uzyskane w badaniu klinicznym dane pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną.**

Wykorzystany w analizie model podzielonego przeżycia (PSM) jest powszechną techniką modelowania stosowaną we wskazaniach onkologicznych i zgodną z poprzednimi wnioskami oceny technologii medycznych (HTA) w leczeniu immuno-onkologicznym. Model uwzględnia 3 stany zdrowia: stan wolny od progresji choroby, progresja choroby i zgon. W modelu PSM zajętość stanu zdrowia obliczono bezpośrednio na podstawie obszarów: pod krzywą PFS, między krzywymi PFS i OS oraz powyżej krzywej OS obserwowanych w badaniu CheckMate 901 odpowiednio dla PF, PD i zgonu. Ze względu na niepełną dojrzałość danych w badaniu CheckMate 901 w stosunku do przyjętego horyzontu czasowego analizy (30 lat) konieczne było modelowanie krzywych przeżycia z badania z zastosowaniem parametrycznych krzywych przeżycia. Na podstawie wyników przeprowadzonej oceny proporcjonalności efektów leczenia w czasie uznano, że preferowane są zależne modele przeżycia dopasowywane do każdego ramienia badania. Spośród testowanych modeli parametrycznych, najbardziej wiarygodne szacunki (pod kątem kryteriów AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania krzywych) długoterminowego przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, zapewniała krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo krzywą sklejaną szans z 2 węzłami w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby dla obu ramion badania (mniejsze dopasowanie wizualne).

W przypadku komparatorów zewnętrznych, tj. nieuwzględnionych w badaniu CheckMate 901 (terapia podtrzymująca awelumabem u wszystkich pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii), do ekstrapolacji PFS i OS przy użyciu GC jako ramienia referencyjnego zastosowano stałe wartości HR bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023). Ze względu na schemat badania JAVELIN Bladder 100 (efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem; nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie) przeżycie w ramieniu GC z badania CheckMate 901 dostosowano po zakończeniu terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną

i zalecanego okresu bez leczenia. Przy takim podejściu podstawowym założeniem jest podobieństwo ramienia GC w badaniu CheckMate 901 i ramienia chemioterapii (stosowanej przed włączeniem do badania) w badaniu JAVELIN Bladder 100. Upraszczając przyjęto również, że wszyscy pacjenci bez progresji podczas i po chemioterapii stosują awelumab.

W modelu, zgodnie z założeniami autorów, nie analizowano skuteczności kolejnych etapów leczenia, tj. terapii drugiej linii leczenia. Założono taki sam czas trwania leczenia po wystąpieniu progresji, a zmiana udziałów poszczególnych terapii ma wpływ jedynie na koszty.

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

Wartości użyteczności dla stanów wolnego od progresji choroby i progresji choroby przypisano w oparciu o dane z badania CheckMate 901. W analizie wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla leczenia uzyskane z badania CheckMate 901 (w przypadku komparatora zewnętrznego, tj. GC+AVE, wartości użyteczności przyjęto analogicznie jak w ramieniu NIVO-CT) oraz uwzględniono brak utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przy ogólnych użyteczności stanu zdrowia.

W populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenie niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE). Generowanie wyższych kosztów stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do ramienia komparatora, tj. stosowania chemioterapii oraz terapii podtrzymującej jedynie u części pacjentów, powoduje uzyskanie wyników analizy wyższych od progu opłacalności.

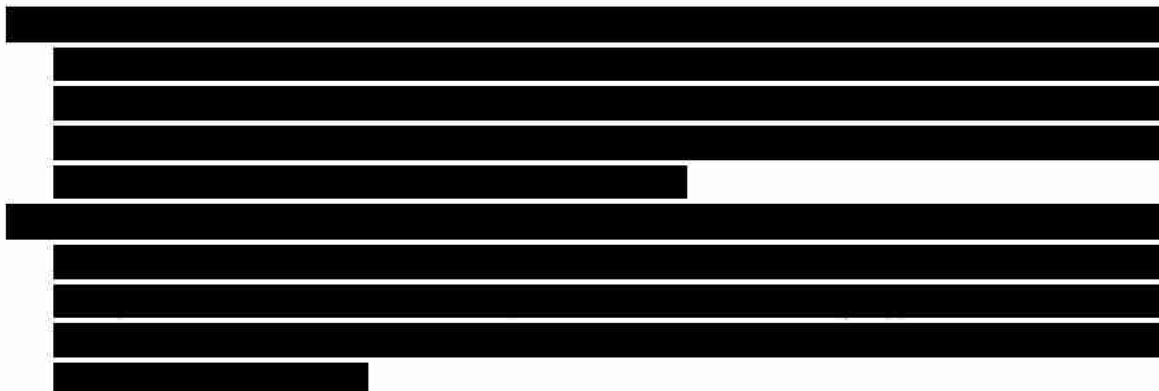
Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości w odniesieniu do niektórych parametrów, wykazała względną stabilność oszacowanych wariantów analizy. Największe odchylenia od wariantu podstawowego powodowało: przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań, zmiana średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT oraz przyjęcie krzywej sklepanej szans z 2 węzłami w celu oszacowania PFS dla NIVO-CT i GC.

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY) podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do chemioterapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenie ryzyka (RSS):



Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenie ryzyka (RSS):

- [redacted] Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na **677 066 PLN/QALY**. [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie 534 952 PLN/QALY (przyjęcie mniejszej średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT) do 886 287 PLN/QALY (przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań).

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego, dostarczonego przez firmę Bristol-Myers Squibb, w którym uwzględniono polskie dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych, jak również polskie tablice trwania życia. Wykorzystany model miał na celu porównanie opłacalności stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.) zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*) i porównującego NIVO-CT z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii. Uwzględniono dodatkowo wyniki badania JAVELIN Bladder 100 dla terapii podtrzymującej awelumabem. Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, w modelu wykorzystano wyniki dla populacji całkowitej badania CheckMate 901 oraz wyniki badania JAVELIN Bladder 100 dla subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio gemcytabiną i cisplatyną. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Szacowano wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby po chemioterapii). Analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 217 641 PLN/QALY progu opłacalności przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	■
bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	677 066

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zgodnie z projektem badania CheckMate 901 i powszechną praktyką kliniczną w wielu krajach) stosowanie niwolumabu w ramach terapii skojarzeniowej jest ograniczone do maksymalnie do 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania) w porównaniu do braku takiego ograniczenia

w przypadku awelumabu. Wprowadzenie maksymalnej długości terapii **jest korzystne z punktu widzenia płatnika** - przewidywalna długość terapii pozwala na oszacowanie zużycia zasobów oraz poniesionych wydatków związanych z leczeniem pacjenta.

Biorąc pod uwagę **złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym** (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%; NCI Facts), brak istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów z przerzutami w ciągu ostatnich ~20 lat (NCI SEER, KRN Raporty) oraz brak innowacyjnych, wysoce skutecznych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego w Polsce (stosowanych bez względu na stosowanie chemioterapii), **niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia i życia wolnego od progresji choroby. Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ).**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024, NCI BC 2024), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

14 Aneks

14.1 Tablice trwania życia

Tab. 56. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2024).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314
1	0,00024	0,00019
2	0,00019	0,00016
3	0,00015	0,00014
4	0,00013	0,00012
5	0,00011	0,00011
6	0,00010	0,00010
7	0,00009	0,00010
8	0,00009	0,00010
9	0,00010	0,00010
10	0,00010	0,00011
11	0,00011	0,00012
12	0,00013	0,00013
13	0,00015	0,00014
14	0,00019	0,00016
15	0,00024	0,00018
16	0,00031	0,00020
17	0,00039	0,00023
18	0,00048	0,00025
19	0,00058	0,00026
20	0,00066	0,00028
21	0,00074	0,00028
22	0,00080	0,00029
23	0,00085	0,00029
24	0,00090	0,00030
25	0,00095	0,00030
26	0,00100	0,00031
27	0,00106	0,00032
28	0,00112	0,00033

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
29	0,00119	0,00035
30	0,00126	0,00037
31	0,00134	0,00040
32	0,00143	0,00043
33	0,00153	0,00047
34	0,00164	0,00052
35	0,00177	0,00057
36	0,00191	0,00061
37	0,00206	0,00067
38	0,00222	0,00072
39	0,00238	0,00077
40	0,00254	0,00083
41	0,00272	0,00089
42	0,00291	0,00097
43	0,00313	0,00105
44	0,00338	0,00115
45	0,00367	0,00127
46	0,00400	0,00141
47	0,00437	0,00156
48	0,00479	0,00174
49	0,00525	0,00193
50	0,00575	0,00215
51	0,00629	0,00238
52	0,00689	0,00264
53	0,00755	0,00291
54	0,00828	0,00321
55	0,00907	0,00354
56	0,00993	0,00390
57	0,01087	0,00430
58	0,01190	0,00476
59	0,01302	0,00528
60	0,01426	0,00588
61	0,01564	0,00655
62	0,01717	0,00728
63	0,01886	0,00808
64	0,02066	0,00892

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
65	0,02254	0,00981
66	0,02446	0,01076
67	0,02640	0,01178
68	0,02832	0,01291
69	0,03029	0,01417
70	0,03234	0,01557
71	0,03454	0,01715
72	0,03693	0,01891
73	0,03961	0,02087
74	0,04260	0,02303
75	0,04593	0,02541
76	0,04962	0,02807
77	0,05375	0,03109
78	0,05831	0,03451
79	0,06339	0,03846
80	0,06914	0,04309
81	0,07571	0,04853
82	0,08318	0,05486
83	0,09176	0,06231
84	0,10141	0,07089
85	0,11203	0,08058
86	0,12345	0,09130
87	0,13550	0,10303
88	0,14792	0,11554
89	0,16071	0,12884
90	0,17387	0,14294
91	0,18744	0,15788
92	0,20148	0,17364
93	0,21602	0,19025
94	0,23100	0,20761
95	0,24637	0,22563
96	0,26204	0,24417
97	0,27794	0,26308
98	0,29398	0,28220
99	0,31007	0,30138

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
100	0,32612	0,32044

14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 12 grudnia 2024r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■ ■■■■■). Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 7.13.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 3 publikacje spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 22.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	274 933
#2	Cost allocation [mh]	2 019
#3	Cost-benefit analysis [mh]	96 355
#4	Cost control [mh]	34 405
#5	Cost savings [mh]	12 934
#6	Cost of illness [mh]	35 802
#7	Cost sharing [mh]	4 890
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	274 933
#9	nivolumab [nm]	6 028
#10	nivolumab	11 461
#11	Opdivo	11 472
#12	#9 OR #10 OR #11	11 472

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	cisplatin [nm]	60 572
#14	cisplatin	92 647
#15	#13 OR #14	92 647
#16	gemcitabine [nm]	13 367
#17	gemcitabine	22 952
#18	#16 OR #17	22 952
#19	#12 AND #15 AND #18	69
#20	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 155 283
#21	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	73 360
#22	#9 AND #10	6 028
#23	#8 AND #19 AND #22	2

Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 12.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	98 218
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	197 276
#3	'Cost of illness'/exp	21 945
#4	'Cost control'/exp	79 394
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 190
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	364 109
#7	'nivolumab'/exp	45 425
#8	'nivolumab'	47 018
#9	'opdivo'	1 099
#10	#7 OR #8 OR #9	47 033
#11	'cisplatin'/exp	233 186
#12	'cisplatin'	244 227
#13	#11 OR #12	244 227
#14	'gemcitabine'/exp	79 344
#15	'gemcitabine'	82 266
#16	#14 OR #15	82 266
#17	#10 AND #13 AND #16	2 107
#18	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 919 814
#19	urotheli* OR transitional	112 839
#20	#18 AND #19	70 372
#21	#6 AND #17 AND #20	12

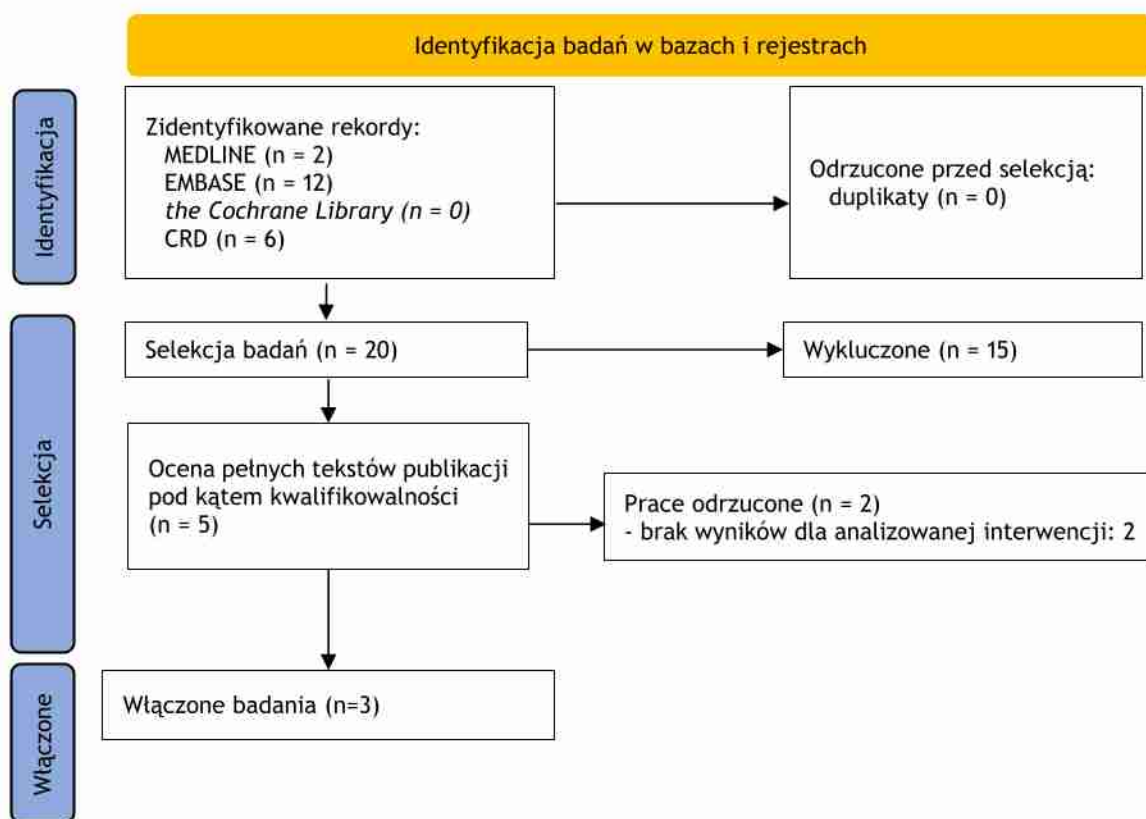
Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 12.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 878
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 733
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	819
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	619
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 196
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	67
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16 878
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1 027
#9	nivolumab	3 453
#10	Opdivo	188
#11	#8 OR #9 OR #10	3 455
#12	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6 454
#13	cisplatin	17 295
#14	#12 OR #13	17 295
#15	MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees	2 655
#16	gemcitabine	7 614
#17	#15 OR #16	7 614
#18	#11 AND #14 AND #17	77
#19	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	302 379
#20	urotheli* OR transitional	4 648
#21	#19 AND #20	2 810
#22	#7 AND #18 AND #21	0

Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 12.12.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab	47
#2	opdivo	14
#3	#1 OR #2	47
#4	cost*	24 376
#5	#3 AND #4	6

Ryc. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego (diagram PRSIMA 2020).



Tab. 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Meng 2024	Meng K., et al., Evaluating nivolumab plus gemcitabine-cisplatin's cost effectiveness for aUC in China. <i>Front Pharmacol</i> 2024;15:1382342
2	Rieger 2024	Rieger C., et al., Cost-effectiveness Analysis in the New Era of Treatment Strategies in Metastatic Urothelial Carcinoma Based on Checkmate-901 and EV302/Keynote-A39. <i>European Urology Oncology</i> . Available online 16 October 2024.
3	Xiang 2024	Xiang G., et al., Cost-effectiveness of nivolumab plus gemcitabine-cisplatin as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma in China and the United States. <i>Front Immunol</i> 2024; 15:1426024.

Tab. 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Joyce D.D., Sharma V., Williams S.B. Cost-Effectiveness and Economic Impact of Bladder Cancer Management: An Updated Review of the Literature. <i>Pharmacoeconomics</i> 2023 41:7 (751-769)	brak wyników dla analizowanej interwencji
2	Walia A.S., Sweis R.F., Agarwal P.K., Kader A.K., Modi P.K., Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma—a review. <i>Cancers</i> 2022 14:1 Article Number 73	brak wyników dla analizowanej interwencji

14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (PubMed) - Tab. 63. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

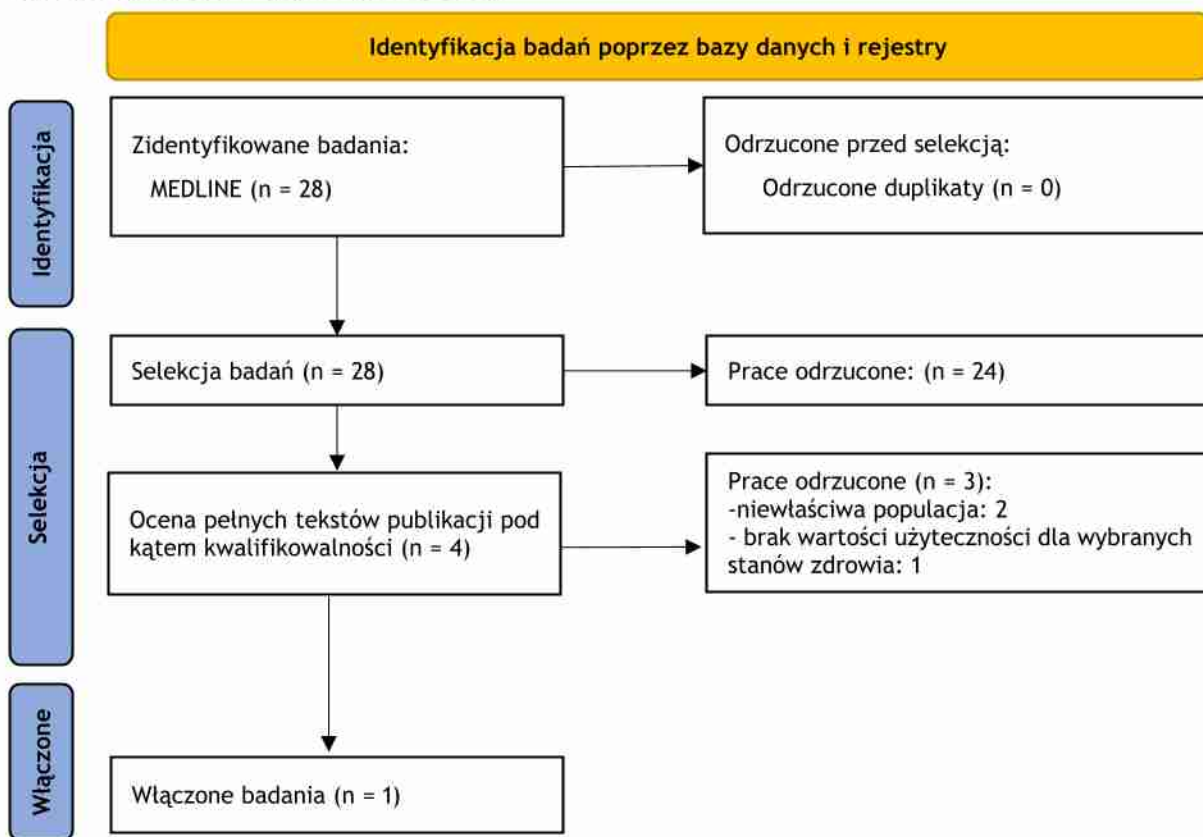
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 12 grudnia 2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 12.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	783 706
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	144 084
#3	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	22 385
#4	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	25 107
#5	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 134
#6	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 117
#7	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 666
#8	transitional cell carcinoma [tw]	9 095
#9	transitional cell carcinomas [tw]	1 338
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	25 670
#11	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 155 283
#12	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	73 360
#13	#11 AND #12	44 804
#14	#10 OR #13	44 804
#15	#1 AND #2 AND #14	28

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 64. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	McGregor 2022	McGregor B. et al., Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. Eur Urol. 2022; 81(5):515-522.

Tab. 65. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Cheng L. J. et al., Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. Int J Urol. 2024 Aug;31(8):933-943.	niewłaściwa populacja
2	Kamel M. et al., Health-related quality of life among elderly Americans diagnosed with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2018; 36(10):469.e13-469.e20.	brak wartości użyteczności dla wybranych stanów
3	Necchi A. et al., Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). BMC Urol. 2020 Nov 7;20(1):181.	niewłaściwa populacja

[illegible]

[illegible]

Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.13, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 9.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 9.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4, 9.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.12	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.12	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9	tak, patrz rozdz. 2
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.11, 8, 9	tak*
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.13.2, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.14	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.14	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak, perspektywa wspólna = perspektywa NFZ

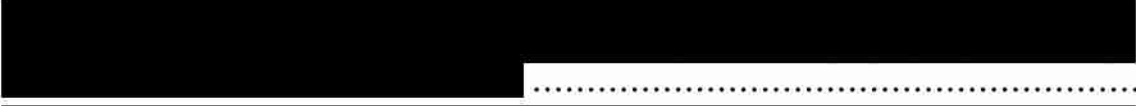
	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

*dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.	5
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.	12
Tab. 3. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	13
Tab. 4. Cena leku Opdivo® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	14
Tab. 5. Główne elementy analizy ekonomicznej.	21
Tab. 6. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych OS dla NIVO-CT i GC.	28
Tab. 7. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.	30
Tab. 8. OS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.	30
Tab. 9. Wartości wskaźników dopasowania (AIC/BIC) dla zależnych modeli parametrycznych dostosowywanych do danych PFS dla NIVO-CT i GC.	35
Tab. 10. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu NIVO-CT.	37
Tab. 11. PFS dla różnych punktów orientacyjnych z pogrubionymi najlepiej dopasowanymi rozkładami w ramieniu GC.	37
Tab. 12. HR zastosowane do modelowania OS i PFS w ramieniu GC+AVE.	40
Tab. 13. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej.	41
Tab. 14. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.	41
Tab. 15. Czas trwania leczenia zastosowane w analizie wrażliwości.	42
Tab. 16. Podsumowanie analiz przeżycia dla OS, PFS i DoT.	42
Tab. 17. Charakterystyka podstawowa pacjentów z badania CheckMate 901.	43
Tab. 18. Charakterystyka pacjentów modelu.	44
Tab. 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, 4 lub 5 uwzględnione w modelu.	44
Tab. 20. Całkowite użyteczności stanu zdrowia na podstawie progresji.	45
Tab. 21. Użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla leczenia.	46
Tab. 22. Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	46
Tab. 23. Założenia dotyczące terapii podtrzymującej w ramieniu GC.	47
Tab. 24. Terapie stosowane w 2 linii leczenia.	48
Tab. 25. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia systemowego.	49
Tab. 26. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.	49
Tab. 27. Koszty zakupu leków.	51
Tab. 28. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).	51
Tab. 29. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 76/2024/DGL).	52
Tab. 30. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).	52

Tab. 31. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia, wysypki i zaparcia (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ, NFZ Informator o umowach).	53
Tab. 32. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	54
Tab. 33. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	54
Tab. 34. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zwiększonego poziomu ALT/ST (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	54
Tab. 35. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie 68/2024/DSOZ).	54
Tab. 36. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	55
Tab. 37. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).	55
Tab. 38. Podsumowanie parametrów.	56
Tab. 39. Podsumowanie parametrów kosztowych.	56
Tab. 40. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	60
Tab. 41. Użyteczności zdrowia w przerzutowym raku urotelialnym przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	63
Tab. 42. Scenariusze analizy wrażliwości.	64
Tab. 43. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa.	67
Tab. 44. Wyniki kosztowe: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	67
Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	68
Tab. 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	68
Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE.	69
Tab. 48. Wyniki analizy progowej.	71
Tab. 49. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa.	72
Tab. 50. Wyniki kosztowe: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	72
Tab. 51. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	73
Tab. 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	73
Tab. 53. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności bez uwzględnienia RSS: NIVO-CT vs GC $\pm$ AVE.	74
Tab. 54. Wyniki analizy progowej.	76
Tab. 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.	82
Tab. 56. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2024).	84
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.12.2024 r.	87
Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 12.12.2024 r.	88

Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.12.2024 r.....	89
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 12.12.2022 r.	89
Tab. 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	90
Tab. 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	90
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 12.12.2024 r.....	91
Tab. 64. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	92
Tab. 65. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	92
	93
	94
	95
	95
	95
	95
Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	96

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.	21
Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU (NICE DSU 2013).	22
Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego (OS).	26
Ryc. 4. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS).	27
Ryc. 5. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego (OS).	27
Ryc. 6. Wykres kwantyl-kwantyl przeżycia całkowitego (OS).	28
Ryc. 7. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla OS (dopasowanie zależne) - rozkład log-logistyczny i krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami.	29
Ryc. 8. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - modele o najlepszym dopasowaniu.	31
Ryc. 9. Oszacowane ryzyka dla OS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - modele o najlepszym dopasowaniu.	32
Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	33
Ryc. 11. Wykresy log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	34
Ryc. 12. Wykresy reszt Schoenfelda dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). ...	34
Ryc. 13. Wykres kwantyl-kwantyl dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).	35
Ryc. 14. Szacowane parametryczne krzywe przeżycia dla PFS (dopasowanie zależne) - krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami i krzywa sklejana szans z 2 węzłami.	36
Ryc. 15. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu NIVO-CT - najlepiej dopasowane modele.	38
Ryc. 16. Oszacowane ryzyka dla PFS na podstawie dopasowań modeli zależnych w ramieniu GC - najlepiej dopasowane modele.	39
Ryc. 17. Krzywe KM dla DoT i PFS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT.	42
.....	70
.....	70
.....	75
.....	75
Ryc. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego (diagram PRSIMA 2020).	90
Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).	92

Piśmiennictwo

- AE Opdivo 2022** Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Warszawa, 2022. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AW/Analiza%20ekonomiczna_Opdivo%20\(adj%20MIUC\)_czarna_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AW/Analiza%20ekonomiczna_Opdivo%20(adj%20MIUC)_czarna_REOPTR.pdf) [dostęp: 25.09.2024 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Warszawa, 2024.
- Bavencio ChPL** Bavencio® (awelumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
- CheckMate 901** van der Heijden, M. S., et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2023; 389(19): 1778-1789.
- DNUR 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. *Dziennik Ustaw* 2023 poz. 1938. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf> [dostęp: 12.08.2024 r.]
- EAU MIBC 2024** J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 09.08.2024 r.]
- ESMO 2024** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024 Jun;35(6):485-490.
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> [dostęp: 19.09.2024 r.]
- Grambsch 1994** Grambsch, P.M.a.T., T. M., Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 1994. 81: p. 515-526.
- NFZ Informator o umowach** Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 24.09.2024 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8707.html> [dostęp: 12.12.2024 r.]
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa->

	aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/ [dostęp: 19.11.2024 r.]
Machin 2006	Machin, D., Cheung, Y. B., Parmar, M. , Survival Analysis: A Practical Approach. Germany: Wiley, 2006.
NCI BC 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#_709_toc [dostęp: 07.08.2024 r.]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 4.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.08.2024 r.]
Ng 2018	Ng R, K.K., Sutradhar R, Wodchis WP, Rosella LC., The current application of the Royston-Parmar model for prognostic modeling in health research: a scoping review. Diagn Progn Res, 2018. 2(4)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating metastatic or unresectable urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID995]. Committee papers. 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta530/documents/committee-papers [dostęp: 23.09.2024 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. [TA788]. Committee papers. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/documents/committee-papers [dostęp: 23.09.2024 r.]
NICE 2022	NICE, Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA788]. National Institute for Health and Care Excellence, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/chapter/1-Recommendations [dostęp: 23.09.2024 r.]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE health technology evaluations: the manual. 2023. https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/economic-evaluation-2 [dostęp: 23.09.2024 r.]
NICE DSU 2013	Latimer N., NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013.
NoMA 2021	NoMA, Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste [ID2020_083]. 2021.
Obwieszczenie MZ	Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-stycznia-2025-r2 [dostęp: 16.12.2024 r.] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 23.10.2024 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w

	sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 19.11.2024 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.11.2024 r.]
Powles 2023	Powles T., et al., Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. <i>J Clin Oncol</i> 2023. 41: p. 3486-3492.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 09.09.2024 r.]
Przetarg AVE	COZL/DZP/MBK/3411/PN-25/22 Dostawa leków Avelumab i Carmustine na potrzeby COZL. https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/589354 [dostęp: 19.11.2024 r.]
Przetarg EV	TP-311/22/TM ostawa produktu leczniczego Enfortumab vedotin. https://przetargi.nio.gov.pl/page2.php?ident=3239 [dostęp: 19.11.2024 r.]
Royston 2002	Royston P, P.M., Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. <i>Stat Med</i>, 2002. 21(15): p. 2175-2197.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Sridhar 2023	Sridhar S.S., et al., Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy., in ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 2023: San Francisco, US.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 24.09.2024 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
WPR 2024	World Population Review. Average Height by Country 2024. https://worldpopulationreview.com/country-rankings/average-height-by-country [dostęp: 19.11.2024 r.].
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 19.11.2024 r.]