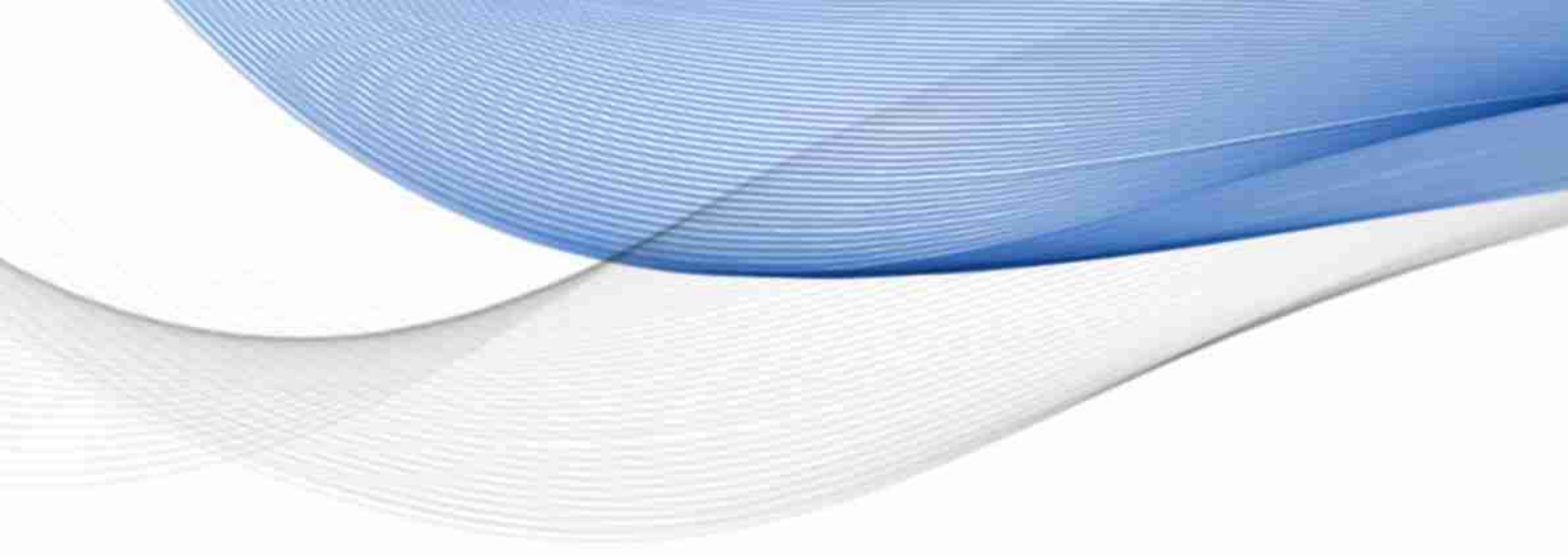




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2a
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

1	W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji.....	4
1.1.	Uwaga nr 1.....	4
2	W ramach analizy klinicznej (SR)	9
2.1.	Uwaga nr 2.....	9
2.2.	Uwaga nr 3.....	10
3	W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA).....	15
3.1.	Uwaga nr 4.....	15
4	W ramach analizy ekonomicznej (AE).....	16
4.1.	Uwaga nr 5.....	16
4.2.	Uwaga nr 6.....	17
4.3.	Uwaga nr 7.....	18
4.4.	Uwaga nr 8.....	19
4.5.	Uwaga nr 9.....	20
5	W ramach analizy wpływu na budżet (BIA).....	22
5.1.	Uwaga nr 10.....	22
5.2.	Uwaga nr 11	22
5.3.	Uwaga nr 12.....	23
6	Inne	24
6.1.	Uwaga nr 13	24
Spis tabel		26
Bibliografia		27

1 W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1.1. Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analizy należy zaktualizować w następującym zakresie: w AKL nie uwzględniono publikacji Maiorano 2023, w AE nie uwzględniono publikacji Lin 2024.

Odpowiedź:

Poniżej opisano publikację Maiorano 2024.

Celem badania **Maiorano 2024** było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA) w celu oceny wpływu PD-L1 na wskaźniki odpowiedzi na leczenie i przeżycie całkowite u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *metastatic urothelial carcinoma*, mUC) leczonych inhibitorami punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs). Przeprowadzony został przegląd systematyczny literatury w bazach PubMed, Embase i Web of Science z data odcięcia do grudnia 2023 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie abstraktów prezentowanych na *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*.

Poszukiwano badań klinicznych fazy I-III w języku angielskim oceniających stosowanie ICIs u pacjentów z mUC. Aby ocenić związek statusu PD-L1 z rokowaniem, grupa eksperymentalna obejmowała pacjentów z guzami PD-L1 (+), z kryteriami ustalonymi przez poszczególne badania. Grupę tę porównano z pacjentami PD-L1 (-).

W wyniku przeglądu systematycznego **zidentyfikowano 14 badań** spełniających uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia, w tym 7 badań fazy I-II i 7 badań fazy III (w tym badanie **CheckMate 901**, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone do *Analizy klinicznej*).

Na podstawie metaanalizy danych z badań włączonych do przeglądu stwierdzono **związek między statusem PD-L1, a odpowiedzią na leczenie na korzyść pacjentów z guzami PD-L1 (+)** (OR=1,94 [95%CI: 1,47; 2,56], $p < 0,001$). Wykazano również istotną statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby u pacjentów z guzami PD-L1 (+) w porównaniu do pacjentów z guzami PD-L1 (-) (OS: HR=0,71 [95%CI: 0,57; 0,89], $p=0,003$; PFS: HR=0,55 [95%CI: 0,44; 0,69], $p<0,001$).

Tab. 1. Wyniki badania Maiorano 2024 - porównanie wyników w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikami PD-L1 na podstawie metaanalizy.

Punkt końcowy	Porównanie	HR /OR [95% CI]	p
OS	PD-L1 (+) vs PD-L1 (-)	HR=0,71 [0,57; 0,89]	0,003
PFS		HR=0,55 [0,44; 0,69]	<0,001

Punkt końcowy	Porównanie	HR /OR [95% CI]	p
ORR		OR=1,94 [1,47; 2,56]	<0,001

W badaniu CheckMate 901 obserwowano wpływ PD-L1 na wyniki przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby na korzyść pacjentów z dodatnim wynikiem PD-L1, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OS: HR=0,97 [95%CI: 0,49; 1,91], p=ns; PFS: HR=0,64 [95%CI:0,39; 1,06], p=ns).

Tab. 2. Wyniki badania Maiorano 2024 - porównanie wyników w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikiem PD-L1 na podstawie badania CheckMate 901.

Punkt końcowy	Porównanie	HR [95% CI]	p
OS	PD-L1 (+) vs PD-L1 (-)	0,97 [0,49; 1,91]	ns
PFS		0,64 [0,39; 1,06]	ns

Ryzyko zgonu było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC bez względu na ekspresję PD-L1, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (PD-L1 [+]: HR=0,75 [95%CI: 0,53; 1,06], p=ns; PD-L1 [-]: HR=0,80 [95%CI: 0,62; 1,03], p=ns).

Tab. 3. Wyniki badania CheckMate 901 opisane w badaniu Maiorano 2024 - wyniki PFS i OS w subpopulacji pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikiem PD-L1.

Punkt końcowy	Porównanie	HR [95% CI]	p
OS - PD-L1 (+)	NIVO-CT vs GC	0,75 [0,53; 1,06]	ns
OS - PD-L1 (-)		0,80 [0,62; 1,03]	ns

Poniżej opisano publikację Lin 2024.

Celem badania Lin 2024 była ocena opłacalności leczenia skojarzonego niwolumabem w porównaniu ze standardową chemioterapią (gemcytabina + cisplatyna) w zaawansowanym raku urotelialnym z perspektywy płatników opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych.

Na podstawie badania CheckMate 901 opracowano trzystanowy model Markowa (bez progresji, progresja i zgon) w celu oceny opłacalności niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego. Dane dotyczące przeżycia zostały przyjęte na podstawie badania klinicznego CheckMate 901. Wybory modeli parametrycznych dokonano w oparciu o statystyki dopasowania (kryterium informacyjne Akaikego i Bayesowskie kryterium informacyjne), ocenę wizualną i kliniczną wiarygodnością ekstrapolowanych krzywych.

Wyniki modelu obejmowały lata życia skorygowane o jakość (QALY) i koszty w ciągu 2-letniego horyzontu czasowego, które zostały wykorzystane do obliczenia inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICER).

Koszty obejmowały ceny leków, leczenia zdarzeń niepożądanych i wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej w USA. Wartości użyteczności przyjęto na podstawie opublikowanej literatury.

Analiza podstawowa wykazała, że pacjenci w grupie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną zyskali dodatkowe 0,416 QALY przy dodatkowym koszcie \$90 523, co skutkowało ICER wynoszącym \$ 217 527/QALY w porównaniu z grupą chemioterapii.

Tab. 4. Wyniki analizy ekonomicznej Lin 2024.

Porównanie	QALY	Koszty, \$	ICER, \$/QALY
NIVO-CT vs GC	0,416	90 523	217 527

Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że parametry wpływające na koszt terapii podtrzymującej niwolumabem, koszt zasobów opieki zdrowotnej w stanie po progresji w ramieniu interwencji miały największy wpływ na wyniki modelu. Analiza probabilistyczna wykazała, że przy progu opłacalności wynoszącym \$100 000, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi 23,3%.

„Wyjaśnienie: Proszę również o przedstawienie aktualnych danych z bazy VigiAccess.”

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC 2024)¹ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 24.03.2025 r.

Tab. 5. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 778
Zaburzenia serca	4 407
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	70
Zaburzenia ucha i błędnika	488
Zaburzenia endokrynologiczne	11 341
Zaburzenia oka	2 090
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 024
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	26 578
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7 612
Zaburzenia układu immunologicznego	1 790
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 462
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	13 124
Nieprawidłowe wyniki badań	8 829

¹ <https://www.vigiaccess.org/>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 486
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 564
Choroby nowotworowe	12 418
Zaburzenia układu nerwowego	9 159
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	64
Problemy związane z produktem	174
Zaburzenia psychiczne	1 940
Zaburzenia nerek i układu moczowego	4 656
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	326
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	15 428
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 445
Sytuacje społeczne	165
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	945
Zaburzenia naczyniowe	3 010
Łącznie	180 595

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 24.03.2025 r.

„Wyjaśnienie: Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych zarządzeń DGL.”

Odpowiedź:

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 19 marca 2025 r. w leczeniu raka urotelialnego nie są dostępne nowe opcje terapeutyczne, w związku z tym analizy zawierają porównanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z aktualną praktyką kliniczną.

W Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet dane przedstawione w Obwieszczeniu MZ uwzględniono w szacowaniu kosztu za mg w wariantcie bez uwzględnienia RSS. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie cen za mg uwzględnionych w analizach w porównaniu z aktualnym Obwieszczeniem MZ. Zmianie uległ koszt cisplatyny i karboplatyny.

Tab. 6. Porównanie kosztów leków uwzględnionych w analizach z kosztami leków na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (wariant bez RSS).

Lek	Koszt na mg (analiza bez RSS)	
	uwzględniony w analizach	aktualne Obwieszczenia MZ
niwolumab	67,72	67,72
gemcytabina	0,09	0,09
cisplatyna	0,74	0,66
awelumab	18,66	18,66
karboplatyna	0,29	0,31

Lek	Koszt na mg (analiza bez RSS)	
	uwzględniony w analizach	aktualne Obwieszczenia MZ
paklitaksel	0,60	0,60
enfortumab wedotyny	161,02	161,02

Zgodnie z aktualnym komunikatem DGL zmianie uległ średni koszt leków dostępnych w ramach chemioterapii. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie cen za mg uwzględnionych w analizach w porównaniu z aktualnym komunikatem DGL.

Tab. 7. Porównanie kosztów leków uwzględnionych w analizach z kosztami leków na podstawie aktualnego komunikatu DGL (wariant z RSS).

Lek	Koszt na mg (analiza bez RSS)	
	uwzględniony w analizach	aktualny komunikat DGL (dane za styczeń 2025)
gemcytabina	0,06	0,07
cisplatyna	0,59	0,63
karboplatyna	0,24	0,25
paklitaksel	0,38	0,39

Zgodnie z aktualnymi zarządzeniami Prezesa NFZ zmianie nie uległy koszty jednostkowe procedur medycznych uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania leków, kosztów diagnostyki i monitorowania oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem aktualnych cen na podstawie Obwieszczenia MZ (w wariantcie bez RSS) i z uwzględnieniem kosztów na podstawie aktualnego komunikatu DGL (wariant z RSS).

Tab. 8. Zestawienie wyników przedstawionych w *Analizie ekonomicznej* i *Analizie wpływu na budżet* z wynikami po uwzględnieniu aktualnych danych kosztowych.

Parametr	Wyniki analiz	Wyniki z uwzględnieniem aktualnych danych kosztowych
analiza z RSS		
CEA - ICUR, PLN/QALY	██████	██████
BIA - dodatkowy wydatki dla płatnika, I rok, PLN	████████	████████
BIA - dodatkowy wydatki dla płatnika, I rok, PLN	████████	████████
analiza bez RSS		
CEA - ICUR, PLN/QALY	677 066	677 057
BIA - dodatkowy wydatki dla płatnika, I rok, PLN	30 981 583	30 981 460
BIA - dodatkowy wydatki dla płatnika, I rok, PLN	61 943 587	61 943 094

CEA - analiza ekonomiczna; BIA - analiza wpływu na budżet.

Wyniki obu analiz w wariantcie podstawowym zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS nie uległy istotnej zmianie - uwzględnienie aktualnego Obwieszczenia MZ i aktualnego komunikatu DGL nie wpływa na wnioskowanie. W związku z tym odstąpiono od aktualizacji analiz w całości.

2 W ramach analizy klinicznej (SR)

2.1. Uwaga nr 2

„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Brak legend objaśniających zastosowane skróty i oznaczenia może utrudniać jednoznaczną interpretację danych (np. tabele 34, 37 i 38). W związku z tym proszę o uzupełnienie brakujących objaśnień we wszystkich przedstawionych w analizie tabelach.”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono objaśnienie skrótów zastosowanych w tabelach w Analizie klinicznej.

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ATP	populacja pacjentów, którzy otrzymali leczenie
BICR	zaślepiiony, niezależny przegląd centralny (ang. <i>blinded independent central review</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CT	chemioterapia
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
GC	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną
GHS	domena kwestionariusza EORTC QLQC-C30, dotycząca ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
LS MD	średnia różnica bezwzględna (ang. <i>mean difference</i>) oszacowano metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów randomizowanych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	nie oszacowano
n_i/n_k	liczba zdarzeń w ramieniu interwencji/komparatora
N_i/N_k	liczebność populacji (liczba pacjentów poddanych ocenie) w ramieniu interwencji/komparatora
NIVO-CT	niwolumab w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
ORR	objektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	choroba progresująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SA	analiza wrażliwości
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

„Wyjaśnienie: Dodatkowo, wyniki dot. jakości życia przedstawiono jako średnia zmiana od początku leczenia do 16. tygodnia (Tabela 40) i nie podano wartości początkowych. Pominięcie tych danych uniemożliwia ocenę bezwzględnej skali zmian oraz ich znaczenia klinicznego.”

Odpowiedź:

W abstrakcie konferencyjnym Bedke 2024, w którym przedstawiono wyniki badania CheckMate 901 dotyczące jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (dla poszczególnych skal) oraz EQ-5D-5L (EQ-VAS) nie przedstawiono wartości początkowych ocenianych parametrów, a jedynie średnie zmiany od początku leczenia do 16. tygodnia, które przedstawiono w tabeli.

„Wyjaśnienie: Proszę także o wskazanie okresów obserwacji dla eksploracyjnych punktów końcowych oraz o informację, czy analizy dla podgrup zostały określone w protokole badania.”

Odpowiedź:

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 33,4 miesiąca (zakres: 7,4; 62,4 mies.) - w publikacji nie podano innego okresu obserwacji dla ekstrapolacyjnych punktów końcowych.

Analiza dla podgrup w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby została określona w protokole badania.

2.2. Uwaga nr 3

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przypadku włączonych do przeglądu opracowań wtórnych, tj. metaanaliz sieciowych Monteiro 2024 oraz Di Civita 2024, wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych wyników tych badań ani ich tabelarycznej prezentacji, argumentując to spójnością uzyskanych wyników z włączonym do przeglądu badaniem RCT - CheckMate 901. Mając na uwadze konieczność kompleksowej oceny skuteczności wnioskowanej technologii, zasadne jest przedstawienie szczegółowych wyników wskazanych opracowań wtórnych.”

Odpowiedź:

W badaniu Monterio 2024 uwzględniono wyniki badania CheckMate 901 dla mediany okresu obserwacji 33,6 mies., które są spójne z wynikami przedstawionymi w *Analizie klinicznej*:

- OS: 21,7 mies. vs 18,9 mies. (mediana); HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96], p=0,02;

- PFS: 7,9 mies. vs 7,6 mies. (mediana); HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88], p=0,001;
- ORR: 57,6% vs 43,1%, OR=1,79 [95%CI: 1,30; 2,47].

Tab. 9. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Monterio 2024.

Punkt końcowy	N _i /N _k	HR/OR [95% CI]	p
OS	304/304	HR=0,78 [0,63; 0,96]	0,02
PFS	304/304	HR=0,72 [0,59; 0,88]	0,001
ORR	304/304	OR=1,79 [1,30; 2,47]	-

W badaniu Monterio 2024 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego w porównaniu do chemioterapii zarówno w zakresie PFS, jak i OS.

Dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną wyniki porównania z uwzględnieniem dla komparatora mieszanych efektów z włączonych do przeglądu badań wskazują na wyższą skuteczność NIVO-CT w zakresie OS (OR=0,75 [95%CI: 0,54; 1,08]) i ORR (OR=1,79 [95CI: 1,3; 2,48]). Należy jednak zaznaczyć, że ramię komparatora uwzględnia wyniki w populacji ITT, również pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny, a co za tym idzie terapie, które nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.

W badaniu Di Civita 2024 uwzględniono następujące wyniki badania CheckMate 901:

- OS: 21,7 mies. vs 18,9 mies. (mediana); HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96], p=0,02;
- PFS: 7,9 mies. vs 7,6 mies.

oraz wyniki OS i PFS w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$.

Dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (ramię interwencyjne z badania CheckMate 901) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do chemioterapii opartej na platynach (łącznie ramię kontrolne na podstawie włączonych badań, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) (OS: HR=0,68 [95%CI: 0,58; 0,81], p<0,001; PFS: HR=0,73 [95%CI: 0,62; 0,85], p<0,001). Należy wziąć pod uwagę, że ramię chemioterapii obejmuje również terapie, które nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji.

Tab. 10. Wyniki badania Di Civita dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z uwzględnieniem wyników badania CheckMate 901 i innych badań włączonych do przeglądu.

Punkt końcowy	HR [95% CI]	p
OS	0,68 [0,58; 0,81]	<0,001
PFS	0,73 [0,62; 0,85]	<0,001

„Wyjaśnienie: Dodatkowo, w ramach AKL nie uwzględniono wyników badania JAVELIN BLADDER 100 oceniającego stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, argumentując ich pominięcie różnicami w populacjach i projektach badawczych względem badania CheckMate 901 (str. 98 AKL). Mając na uwadze wykorzystanie wyników badania JAVELIN BLADDER 100 w analizie ekonomicznej, jak i fakt, że terapia podtrzymująca awelumabem (lub jej brak) stanowiła komparator dla ocenianej technologii, zasadne jest uwzględnienie jego wyników w ramach analizy klinicznej, przynajmniej w postaci zestawienia wyników z badaniem CheckMate 901, a także przedstawienie charakterystyki badania. Jednocześnie należy podkreślić, że w badaniu CheckMate 901 jedynie 9% pacjentów otrzymywało awelumab, co w zasadzie uniemożliwia ocenę skuteczności wnioskowanej technologii względem obranego komparatora. Ponadto, uzasadniając pominięcie wyników badania JAVELIN BLADDER 100 różnicami w projektach obu badań, należy przeprowadzić analizę heterogeniczności.”

Odpowiedź:

Terapia podtrzymująca awelumabem (bez chemioterapii) nie stanowi odpowiedniego komparatora dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, w związku z tym badanie JAVELIN BLADDER 100 ze względu na projekt badania (porównanie awelumabu z najlepszą terapią wspomagającą) i populację (chorzy, u których nie doszło do progresji po chemioterapii) nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu w zakresie wybranych komparatorów. Biorąc powyższe pod uwagę, nie przedstawiono porównania wyników badań CheckMate 901 i JAVELIN BLADDER 100 i nie przeprowadzono analizy heterogeniczności.

W momencie podejmowania decyzji o leczeniu w pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną jest możliwość zastosowania jedynie gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną, która stanowi komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu. U wybranych pacjentów, tj. z co najmniej stabilną chorobą (bez progresji choroby) podczas stosowania chemioterapii, można zastosować terapię podtrzymującą awelumabem. Uwzględnienie stosowania awelumabu u pacjentów bez progresji choroby po chemioterapii ma na celu odzwierciedlenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Należy jednak podkreślić, że komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanej populacji stanowi głównie chemioterapia skojarzona (gemcytabina + cisplatyna), w związku z tym w ramach Analizy klinicznej włączono i opisano wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 901 porównującego bezpośrednio analizowaną interwencję z chemioterapią cisplatyną i gemcytabiną u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Badanie kliniczne CheckMate 901 jest spójne z analizowanym problemem decyzyjnym. Jest to badanie międzynarodowe i wieloośrodkowe, a więc zostało przeprowadzone w różnych krajach, w których dostęp do terapii systemowych stosowanym w leczeniu raka urotelialnego może być inny. Ponadto, leczenie podtrzymujące awelumabem po chemioterapii opartej na platynach zostało wprowadzone dopiero w momencie prowadzenia badania, stąd niewielki odsetek pacjentów stosujących awelumab w badaniu. Pomimo tych ograniczeń, badanie

CheckMate 901 stanowi najlepsze źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Terapia podtrzymująca awelumabem (bez stosowanej wcześniej chemioterapii) nie powinna być analizowana jako oddzielny komparator dla terapii skojarzonej niwolumabem, ze względu na moment rozpoczęcia terapii niwolumabem i awelumabem. W momencie podejmowania decyzji o leczeniu w pierwszej linii nie można przewidzieć jak chory zareaguje na chemioterapię, a w konsekwencji czy otrzyma terapię podtrzymującą awelumabem czy nie.

W badaniu JAVELIN BLADDER 100 porównywano stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) 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 karboplatiną), a więc **wyniki badania nie obejmują skuteczności chemioterapii opartej na platynach** (efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem). **Badanie to nie spełnia więc kryteriów włączenia do przeglądu w zakresie wybranych komparatorów.**

Jak wskazują autorzy opracowania Monteiro 2024: „*badanie JAVELIN BLADDER 100 wykazało skuteczność nowej strategii leczenia w określonej kohorcie pacjentów, ale nie wykazało wyższości nad pierwszą linią leczenia za pomocą chemioterapii opartej na platynach, która nadal jest standardem opieki*”.

Terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną rozpoczynanej u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną w momencie rozpoznania choroby przerzutowej nie można porównać z terapią podtrzymującą awelumabem stosowaną w ściśle określonej podgrupie pacjentów, którzy mieli co najmniej stabilną chorobę po zastosowaniu chemioterapii. Jest to podgrupa pacjentów o dużo lepszym rokowaniu w porównaniu do wszystkich chorych rozpoczynających leczenie.

Model ekonomiczny wykorzystany w *Analizie ekonomicznej* umożliwia modelowanie wyników zdrowotnych i kosztów w każdym cyklu leczenia (1 tydzień) za pomocą krzywych przeżycia, stąd możliwość wykorzystania wyników badania JAVELIN BLADDER 100 w ramieniu kontrolnym dopiero w momencie rozpoczęcia terapii podtrzymującej u wybranych pacjentów bez progresji choroby po chemioterapii.

Mając na względzie treść powyższej uwagi, w poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników badania CheckMate 901 (populacja ITT, tj. pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną) i badania JAVELIN BLADDER 100 (subpopulacja pacjentów otrzymujących wcześniej gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną) na podstawie publikacji Sridhar 2023 w zakresie PFS i OS (brak innych wyników dla badania JAVELIN BLADDER 100 w subpopulacji chorych). **Należy jednak podkreślić, że wyciąganie jakichkolwiek wniosków na podstawie takiego zestawienia jest niemożliwe, ze względu na istotne różnice w badaniach i populacjach, opisane powyżej i w *Analizie klinicznej*.** Wyniki badania JAVELIN BLADDER 100 dotyczą jedynie podgrupy pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po chemioterapii (lepsze rokowanie, a więc lepsze wyniki dotyczące przeżycia), a badanie CheckMate 901 obejmuje wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszej linii.

Tab. 11. Zestawienie wyników badania CheckMate 901 (populacja ITT) i badania JAVELIN BLADDER 100 (subpopulacja pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po stosowaniu wcześniej gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną).

Punkt końcowy	CheckMate 901 - pacjenci z rozpoznaniem mUC (I linia leczenia) kwalifikujący się do cisplatyny	JAVELIN BLADDER 100 - podgrupa pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po chemioterapii
OS	HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96], p=0,02	HR=0,78 [95%CI: 0,61; 1,01], p=ns
PFS -badacz	HR=0,70 [95%CI: 0,57; 0,85], p<0,05	HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,71], p<0,05

3 W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA)

3.1. Uwaga nr 4

„Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia); BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie załączył modelu elektronicznego do analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Z uwagi na brak modeli, niemożliwa jest weryfikacja oszacowań przyjętych w powyższych analizach. Proszę o przekazanie edytowalnych modeli, uwzględniających także uwagi przedstawione w niniejszym piśmie.”

Odpowiedź:

Załączono model ekonomiczny zawierający wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

4 W ramach analizy ekonomicznej (AE)

4.1. Uwaga nr 5

„Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wyniki analizy ekonomicznej nie zawierają wyszczególnionych składowych wydatków, stanowiących koszty leków bez pozostałych jego składowych.”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej (analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS) dla porównania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz wybranego komparatora (tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem) z wyszczególnieniem kosztów niwolumabu w ramieniu NIVO-CT.

Tab. 12. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa.

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

*wartości niezdyskontowane.

Tab. 13. 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	■	■	■
w tym koszt niwolumabu (NIVO), 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. 14. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

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

4.2. Uwaga nr 6

„Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych źródeł wartości dot. utraty użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;”

Odpowiedź:

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie zidentyfikowano odpowiednich wartości dot. utraty użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W analizie wykorzystano użyteczności uwzględnione w modelu globalnym, które zostały przyjęte na podstawie raportów NICE dla niwolumabu i awelumabu w raku urotelialnym. Dane literaturowe wykorzystane jako źródło tych wartości są standardowo wykorzystywane w analizach dla leków onkologicznych.

„Wyjaśnienie: - nie uzasadniono czasu trwania leczenia awelumabem przyjętego jako do 5 lat na podstawie dokumentacji przedłożonej w ramach norweskiej oceny technologii medycznych (NoMA 2021);

- 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 - nie wyjaśniono czy poszukiwano danych polskich.”

Odpowiedź:

W globalnym modelu ekonomicznym do szacowania czasu trwania leczenia awelumabem wykorzystano krzywą DoT Kaplana-Meiera (KM) awelumabu i jej ekstrapolację za pomocą rozkładu log-logistycznego na podstawie dokumentacji przedłożonej w ramach oceny technologii medycznych (HTA) w Norwegii (NoMA 2021). W ramach *Analizy ekonomicznej* przyjęto analogiczne założenia jak w modelu globalnym ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych z badania klinicznego dla awelumabu.

W modelu został wykorzystany średni czas trwania leczenia awelumabem z pięcioletnim ograniczeniem leczenia (zalecanym przez NICE) (NICE 2022). Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce czas trwania leczenia awelumabem nie jest ograniczony. Przyjęcie jednak takiego założenia w analizach (ze względu na brak możliwości oszacowania średniego czasu bez ograniczenia) jest założeniem konserwatywnym - ograniczenie kosztów w ramieniu komparatora.

Zmiana czasu trwania leczenia awelumabem (wydłużenie lub skrócenie czasu trwania leczenia o 10%) w ramieniu komparatora testowana była w ramach analiz wrażliwości (zmiana wyniku ICUR o ok. $\pm 10\%$).

4.3. Uwaga nr 7

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca założył, że czas trwania wszystkich terapii w II linii leczenia wynosi 2,54 miesiąca (Tabela 26), opierając się na danych z badania KEYNOTE-045. Zasadne byłoby jednak przetestowanie alternatywnych wartości uwzględniających zróżnicowany czas trwania leczenia dla poszczególnych terapii, co pozwoliłoby na bardziej realistyczne odwzorowanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Odpowiedź:

W *Analizie ekonomicznej* czas trwania terapii w II linii leczenia na poziomie 2,54 miesiąca na podstawie wniosku NICE dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego (założenie upraszczające), a w ramach dodatkowej analizy uwzględniono zróżnicowany czas trwania leczenia dla poszczególnych terapii (patrz opis poniżej).

Należy jednak podkreślić, że czas trwania terapii jest jednym z parametrów uwzględnionych w oszacowaniu kosztów II linii leczenia - istotny wpływ na szacowanie kosztów II linii ma przede wszystkim koszt enfortumabu wedotyny (dużo wyższy w porównaniu do standardowej chemioterapii). Koszt enfortumabu wedotyny ma wpływ na wynik analizy biorąc pod uwagę wysoki odsetek pacjentów stosujących enfortumab wedotyny w ramieniu interwencji w porównaniu do ramienia kontrolnego (enfortumab wedotyny może być stosowany jedynie u pacjentów przyjmujących awelumab po chemioterapii). W *Analizie ekonomicznej* koszt enfortumabu wedotyny przyjęto na poziomie 159,89 PLN/mg (na podstawie zidentyfikowanych danych z przetargu), co jest zbliżone do ceny z Obwieszczenia MZ (161 PLN/mg). Należy spodziewać się jednak, że producent w ramach instrumentów dzielenia ryzyka zapewni lek po cenie niższej niż oficjalna cena, co może mieć wpływ na wyniki analizy. **Każde obniżenie ceny enfortumabu wedotyny będzie skutkować obniżeniem ICUR dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w ramach analizowanego problemu decyzyjnego.**

Uwzględniając jednak powyższą uwagę oszacowano wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu alternatywnych wartości uwzględniających zróżnicowany czas trwania leczenia dla poszczególnych terapii (Tab. 15). Czas trwania leczenia enfortumabem wedotyny i paklitakselem przyjęto na podstawie badania Powles 2021 (mediana trwania leczenia odpowiednio w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora). Gemcytabina, cisplatyna i karboplatyna są standardem leczenia w pierwszej linii, w związku z tym nie stanowią standardowego leczenia w kolejnej linii. Ze względu na ograniczone dane literaturowe czas trwania leczenia dla tych terapii przyjęto analogicznie jak w pierwszej linii (na podstawie badania CheckMate 901). Wydaje się jednak, że w kolejnej linii czas trwania leczenia może być krótszy niż w pierwszej linii biorąc pod uwagę stan sprawności i rokowanie pacjentów. Należy również zaznaczyć, że czas trwania leczenia w drugiej linii może różnić się w zależności o terapii stosowanej w pierwszej linii.

Tab. 15. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.

Lek	Czas trwania, mies.	Źródło
enfortumab wedotyny	5,0	Powles 2021
karboplatyna	3,7	CheckMate 901
cisplatyna	3,7	CheckMate 901
gemcytabina	3,7	CheckMate 901
paklitaksel	3,5	Powles 2021

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem alternatywnych wartości czasu trwania leczenia dla poszczególnych terapii stosowanych w drugiej linii leczenia. Należy podkreślić, że są to wyniki z uwzględnieniem dość wysokiej ceny enfortumabu wedotyny (zbliżonej do ceny z Obwieszczenia MZ, bez uwzględnia żadnych instrumentów podziału ryzyka), która wpływa istotnie na wyniki analizy w szczególności przy wydłużeniu czasu trwania terapii.

Tab. 16. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem alternatywnych wartości czasu trwania leczenia dla poszczególnych terapii stosowanych w drugiej linii leczenia.

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

„Wyjaśnienie: Proszę także o określenie w ramach analizy PSA prawdopodobieństwa opłacalności kosztowej dla leku Opdivo.”

Odpowiedź:

██
 ██

4.4. Uwaga nr 8

„Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia odnośnie do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”

Odpowiedź:

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji mówi o sytuacji, w której „analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”.

W ramach analizowanego problemu decyzyjnego **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, biorąc pod uwagę zidentyfikowane i włączone w ramach *Analizy klinicznej* randomizowane badanie kliniczne CheckMate 901, w którym wykazano wyższą skuteczność niwolumabu skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w porównaniu ze standardową chemioterapią (GC) opartą na cisplatynie (patrz szczegółowe wyniki poniżej). Jak opisano w rozdz. 2.2 (str. 12-13) niniejszego dokumentu i w *Analizie problemu decyzyjnego* (rozdz. 4.1, str. 107-108) gemcytabina w połączeniu z cisplatyną stanowi odpowiedni komparator dla terapii skojarzonej niwolumabem.

Na podstawie badania CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.), dodanie niwolumabu do cisplatyny i gemcytabiny związane było z:

- istotnie statystycznie niższym o 22% ryzykiem zgonu ($HR=0,78$ [95%: 0,63; 0,96], $p=0,02$) - obserwowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego z 18,9 mies. w grupie GC do 21,7 mies. w grupie NIVO-CT;
- istotnie statystycznie niższym o 28% i 30% ryzykiem progresji choroby w ocenie BICR i w ocenie badacza ($HR=0,72$ [95%: 0,59; 0,88], $p=0,001$ / $HR=0,70$ [95%: 0,57; 0,85], $p<0,05$) - obserwowano wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby z 7,6 mies. w grupie GC do 7,9 mies. w grupie NIVO-CT;
- istotnie statystycznie większą częstością występowania obiektywnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR: 58% vs 43%; $OR=1,79$ [95%CI: 1,30; 2,47], $p=0,0004$; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22], $p=0,003$; $NNT_{33,4 \text{ mies.}}=7$ [95%CI: 5; 16]; CR: 22% vs 12%; $OR=2,06$ [95%CI: 1,33; 3,21], $p=0,001$; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], $p=0,001$; $NTT_{33,4 \text{ mies.}}=11$ [95%CI: 7; 26]).

4.5. Uwaga nr 9

„Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przyjęty dożywotni horyzont czasowy w analizie podstawowej (30-letni) budzi wątpliwości, biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu (64 lata) i oczekiwane przeżycie. Proszę o przyjęcie krótszego horyzontu czasowego w analizie podstawowej lub przedstawienie danych źródłowych potwierdzających przyjęte założenia. Niezbędne jest także uwzględnienie krótszych wariantów horyzontu czasowego w analizie wrażliwości.”

Odpowiedź:

Horyzont czasowy przyjęty w analizie podstawowej (30-letni) stanowi przybliżenie dożywotniego horyzontu czasowego, ponieważ wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2023 r. 30-letni horyzont czasowy jest spójny z innymi opublikowanymi analizami dla niwolumabu w leczeniu raka urotelialnego (AWA Opdivo 2018, AWA Opdivo 2023) i nieco dłuższy od horyzontu czasowego (20-letniego) przyjętego w analizach ekonomicznych dla pembrolizumabu i awelumabu w leczeniu raka urotelialnego (AWA Keytruda 2019, AWA Keytruda 2024, AWA Bavencio 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem krótszych horyzontów czasowych analizy (20- i 15-letniego). Można zauważyć, że uwzględnienie 20-letniego horyzontu czasowego (spójnie z analizami dla pembrolizumabu i awelumabu w leczeniu raka urotelialnego) nie ma dużego wpływu na wyniki analizy.

Tab. 17. Wpływ horyzontu czasowego na wyniki analizy ekonomicznej.

Horyzont czasowy	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
30-letni	■	■	■
20-letni	■	■	■
15-letni	■	■	■

5 W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1. Uwaga nr 10

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów zdiagnozowanych w danym roku. Populacja pacjentów w BIA nie powinna ograniczać się jedynie do pacjentów zdiagnozowanych w danym roku, gdyż kryteria włączenia do programu lekowego spełniać będą także pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach.”

Odpowiedź:

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o liczbę nowych zachorowań jest standardowym podejściem wykorzystywanym w analizach wpływu na budżet dla produktów leczniczych stosowanych w chorobach onkologicznych (BIA Bavencio 2021, BIA Opdivo 2018, BIA Opdivo 2019, BIA Opdivo 2021, BIA Keytruda 2024).

Szacowanie liczebności populacji docelowej w analizowanym wskazaniu, tj. w przypadku choroby przerzutowej, w oparciu o nowe zachorowania jest uzasadnione biorąc pod uwagę postępujący charakter choroby - w takim przypadku decyzje o rozpoczęciu leczenia nie będą wstrzymywane i odwlekane przez pacjentów. W związku z tym zdecydowana większość pacjentów będzie podejmować leczenie w momencie rozpoznania choroby, a biorąc pod uwagę brak możliwości zmiany terapii (leczenie w pierwszej linii) pacjenci nie będą kumulować się w kolejnych latach.

5.2. Uwaga nr 11

„BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

5.3. Uwaga nr 12

„BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

6 Inne

6.1. Uwaga nr 13

„Dodatkowo w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku: Yanagisawa 2025 oraz najnowsze wytyczne NCCN Version 7.20244. Proszę o uwzględnienie ww. publikacji w analizach.”

Odpowiedź:

Poniżej opisano publikację Yanagisawa 2025

Celem badania **Yanagisawa 2025** było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych opartych na inhibitorze punktu kontrolnego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, Web of Science i Scopus z datą odcięcia do listopada 2023 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w celu zidentyfikowania abstraktów prezentowanych na spotkaniach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) w celu uwzględnienia aktualnych wyników badań.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonych opartych na inhibitorze punktu kontrolnego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Wykluczono badania, w których brakowało oryginalnych danych pacjentów, recenzje, listy, komentarze redakcyjne, odpowiedzi autorów, raport zawierające opisy przypadków i artykuły w języku innym niż angielski

W celu porównania wyników, w tym całkowitego przeżycia (OS), przeżycia bez progresji (PFS), obiektywnych wskaźników odpowiedzi (ORR), całkowitych wskaźników odpowiedzi (CRR) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA).

Ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań, w tym badanie CheckMate 901, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone w ramach *Analizy klinicznej*. Jak wskazują autorzy populacja w badaniu CheckMate 901 ograniczona jest do pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, w związku z czym przeprowadzona została analiza dla podgrup z innych badań.

Wyniki badania CheckMate 901 uwzględnione w badaniu Yanagisawa 2025 są spójne z wynikami przedstawionymi w *Analizie klinicznej* - patrz poniższa tabela.

Tab. 18. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Yanagisawa 2025 - cz. 1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT	GC	OR [95%CI]
ORR, n (%)	304/304	175 (58)	131 (43)	1,79 [1,30; 2,47]
CR, n (%)	304/304	66 (22)	36 (12)	2,06 [1,33; 3,21]

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT	GC	OR [95%CI]
TRAEs, n (%)	304/304	296 (97)	267 (93)	2,91 [1,27; 6,68]

Tab. 19. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Monterio 2024.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mediana, mies.	GC, mediana, mies.	HR [95%CI]
OS	304/304	21,7 [18,6; 26,4]	18,9 [14,7; 22,4]	0,78 [0,63; 0,96]
PFS	304/304	7,9 [7,6; 9,5]	7,6 [6,1; 7,8]	0,72 [0,59; 0,88]

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Yanagisawa 2025 wskazują, że terapia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną **jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną** (2. miejsce w rankingu w populacji ITT i 3. miejsce u pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny, za terapiami, które nie stanowią komparatorów - niedostępne aktualnie w Polsce).

W poniższej tabeli przedstawiono najnowsze wytyczne NCCN Version 7.2024.

Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2025)	<u>Rak pęcherza moczowego</u> U pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: 1. Preferowane schematy: • pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kat. 1); 2. Inne zalecane schematy: • gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1); • niwolumab + gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca niwolumabem (kat. 1); 3. Przydane w wyjątkowych okolicznościach: • DDMVAC (metotreksat w wysokiej dawce, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1).

Wytyczne NCCN 2025:

1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wyższego poziomu jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki badania Maiorano 2024 - porównanie wyników w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikiem PD-L1 na podstawie metaanalizy.	4
Tab. 2. Wyniki badania Maiorano 2024 - porównanie wyników w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikiem PD-L1 na podstawie badania CheckMate 901.	5
Tab. 3. Wyniki badania CheckMate 901 opisane w badaniu Maiorano 2024 - wyniki PFS i OS w subpopulacji pacjentów z dodatnim i ujemnymi wynikiem PD-L1.	5
Tab. 4. Wyniki analizy ekonomicznej Lin 2024.	6
Tab. 5. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	6
Tab. 6. Porównanie kosztów leków uwzględnionych w analizach z kosztami leków na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (wariant bez RSS).	7
Tab. 7. Porównanie kosztów leków uwzględnionych w analizach z kosztami leków na podstawie aktualnego komunikatu DGL (wariant z RSS).	8
Tab. 8. Zestawienie wyników przedstawionych w <i>Analizie ekonomicznej</i> i <i>Analizie wpływu na budżet</i> z wynikami po uwzględnieniu aktualnych danych kosztowych.	8
Tab. 9. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Monterio 2024.	11
Tab. 10. Wyniki badania Di Civita dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z uwzględnieniem wyników badania CheckMate 901 i innych badań włączonych do przeglądu.	11
Tab. 11. Zestawienie wyników badania CheckMate 901 (populacja ITT) i badania JAVELIN BLADDER 100 (subpopulacja pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po stosowaniu wcześniej gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną).	14
Tab. 12. Wyniki kliniczne: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa.	16
Tab. 13. Wyniki kosztowe: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	16
Tab. 14. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: NIVO-CT vs GC ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	16
Tab. 15. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.	19
Tab. 16. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem alternatywnych wartości czasu trwania leczenia dla poszczególnych terapii stosowanych w drugiej linii leczenia.	19
Tab. 17. Wpływ horyzontu czasowego na wyniki analizy ekonomicznej.	21
Tab. 18. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Yanagisawa 2025 - cz. 1.	24
Tab. 19. Wyniki badania CheckMate 901 dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną na podstawie uwzględnione w badaniu Monterio 2024.	25
Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	25

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- Analiza kliniczna** [redacted] 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** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AWA 2019 Keytruda** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna 2019.
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_\[pembrolizumab\]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf) [dostęp: 25.03.2025 r.]
- AWA 2024 Keytruda** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” Analiza weryfikacyjna 2024.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/AWA/226_AWA_OT.423.1.77.2024_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
- AWA Opdivo 2018** Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna 2018.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Analiza weryfikacyjna 2023.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AWA/2023%2005%2024%20OT%20AWA%20Opdivo%20BIP%201478_REOPTR.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
- AWA 2021 Bavencio** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna, 2021.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
- Bedke 2024** Bedke, J., et al. 1962O Health-related quality of life from the CheckMate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*, 2024; 35: S1134.
- BIA Bavencio 2021** Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet.

	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_BIA.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
BIA Opdivo 2018	Opdivo® (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_AW_4_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf [dostęp: 20.03.2025 r.]
BIA Opdivo 2019	Opdivo® (niwolumab) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rc_c%201l_czarna.pdf [dostęp: 20.03.2025 r.]
BIA Opdivo 2021	Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/050/AW/50_AW_OT.4231.29.2022_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp: 20.03.2025 r.]
BIA Keytruda 2024	Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/AW/226_AW_Keytruda_OT.423.1.77.2024_BIA_doczernione_popr_REOPTR.pdf [dostęp: 20.03.2025 r.]
CheckMate 901	van der Heijden, M. S., et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2023; 389(19): 1778-1789.
Di Civita 2024	Di Civita, M. A., et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. <i>Current Oncology</i> , 2024; 31(8): 4713-4727.
EMA Opdivo	European Medicines Agency (EMA). Opdivo(nivolumab). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo [dostęp: 20.03.2025 r.]
FDA Opdivo	U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab in combination with cisplatin and gemcitabine for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-combination-cisplatin-and-gemcitabine-unresectable-or-metastatic-urothelial [dostęp: 20.03.2025 r.]
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8751.html [dostęp: 27.03.2025 r.]
Lin 2024	Lin J. et al., Cost-effectiveness of nivolumab combined with chemotherapy as a first-line therapy for patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2024;16:17588359241301339.
Maiorano 2024	Maiorano BA. et al. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2024; 7(3):e241215.
Monteiro 2024	Monteiro, F. S. M., et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 2024; 196 Article Number 104321
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.]

NoMA 2021	NoMA, hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste [ID2020_083]. 2021.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 7.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 25.03.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r [dostęp: 25.03.2025 r.]
Powles 2021	Powles T. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021;384:1125-1135.
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.
Yanagisawa 2025	Yanagisawa T. et al. Novel combination therapy for platinum-eligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2025; 74:76
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 26.03.2025 e.]