



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.10.2025

Data ukończenia: 25.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWE	Awelumab
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDMVAC	Schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki (ang. dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	Gemcytabina + cisplatyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HD-MVAC	Schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z wysoką dawką (ang. high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin)
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICI	Immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotny statystycznie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

NNT	Liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
PO	Poziom odpłatności
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyk (risk difference)
RECIST	Zbiór zasad określających odpowiedź na zastosowane leczenie u pacjenta z chorobą nowotworową
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UC	Rak urotelialny (ang. urothelial carcinoma)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
10.	Kluczowe informacje i wnioski	70
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
12.	Źródła.....	76
13.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	17.02.2025 r. PLR.4500.4293.2024.11.ELA PLR.4500.4294.2024.12.ELA
---	---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
 - Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501.

- Wnioskowane wskazanie:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 5 915,61 PLN - 10 mg/ml, fiol. 10 ml
 - 2 366,24 PLN - 10 mg/ml, fiol. 4 ml
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.02.2025 r., znaki PLR.4500.4293.2024.11.ELA oraz PLR.4500.4294.2024.12.ELA (data wpływu do AOTMiT 17.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.03.2025 r., znak OT.423.1.10.2025.2.AM. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza kliczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 10 mg/ml: • 1 fiol. 4 ml, 40 mg niwolumabu; GTIN: 05909991220501; • 1 fiol. 10 ml, 100 mg niwolumabu; GTIN: 05909991220518;*
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” B.141.FM: <i>Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną stosowany jest w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.</i>
Dawkowanie	<i>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.</i> <u>Ocena ekspresji</u> <i>Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.</i> <u>Dawkowanie w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami</u> <i>Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie przez 30 minut albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. 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.</i>
Droga podania	<i>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</i> <i>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</i> <i>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</i> <i>W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt Opdivo należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.**</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</i>

* Niwolumab jest dostępny w Polsce także w opakowaniu 1 fiol. 24 ml (240 mg niwolumabu).

** 27 marca 2025 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wydał pozytywną opinię dotyczącą zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Opdivo. CHMP zatwierdził nową formułację leku – roztwór do wstrzykiwań, dawkę - 600 mg niwolumabu oraz drogę podania - podskórną (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/opdivo-4>)

Źródło: ChPL Opdivo, aktualizacja 17.03.2025

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 23 maja 2024 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u>: Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. <u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u>: Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. <u>Leczenie neoadiuwantowe NDRP</u>: Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. <u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u>: Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. <u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. <u>Rak urotelialny</u>: Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. <u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</u>: Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. <u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u>: Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u>: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu

	uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej. <u>Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku:</u> Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy
Informacje dodatkowe	-

Źródło: ChPL Opdivo, aktualizacja 17.03.2025

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Niwolumab nie podlegał ocenie w AOTMiT we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego, natomiast oceniany był we wskazaniach obejmujących leczenie raka urotelialnego:

- w ramach wniosku o objęcie refundacją (BIP: 14/2018) w ramach programu lekowego: „leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, doprecyzowane wskazanie obejmowało leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej związek platyny;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP: 292/2019) leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65). Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało prawostronną nefrektomię oraz leczenie gemcytabiną i cisplatyną (terapia I linii choroby uogólnionej), w trakcie której stwierdzono dalszy postęp choroby;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP: 168/2020) Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany, przerzutowy rak urotelialny pęcherza moczowego po niepowodzeniu chemioterapii (ICD-10: C67);
- w ramach wniosku o objęcie refundacją (BIP: 21/2023) 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Wniosek refundacyjny	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32 z dnia 9 kwietnia 2018 r. ³	<i>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 fiołka 10 ml i 1 fiołka 4 ml we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej związek platyny</i> <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <i>Produkt leczniczy Opdivo jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy wcześniej byli leczeni terapią opartą o pochodne platyny. Wskazanie zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań (...).</i> <i>Konieczne są dalsze badania skuteczności i bezpieczeństwa leku, który nie wykazuje, w chwili obecnej, efektywności kosztowej.</i>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31 z dnia 11 kwietnia 2018 r. ⁴	<i>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.</i>

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/SRP/U_14_110_180409_stanowisko_32_OPDIVO_niwolumab_w_ref.pdf

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/REK/OT.4331.2.2018_Opdivo.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r.⁵	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518; • Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: • rozważenie ujednolicenia kryterium czasu do rozpoczęcia terapii adjuwantowej (120 vs 90 dni od zabiegu operacyjnego) zapisanego w programie, w stosunku do rekomendacji PTOK; • zawężenie populacji rekrutowanej do pacjentów u których wcześniej stosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny. <u>Uzasadnienie stanowiska</u> Główne argumenty decyzji: • Względna skuteczność kliniczna leku Opdivo w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego potwierdzona we wstępnych wynikach badania RCT; • Umiarkowana efektywność kosztowa proponowanego rozszerzenia programu lekowego.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r.⁶	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, pod warunkiem ograniczenia wskazania do populacji pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie, weryfikacji efektywności praktycznej oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu w uzupełniającym leczeniu raka urotelialnego, w subpopulacji z PD-L1 ≥ 1%, jest skuteczniejsze niż placebo w zakresie ryzyka nawrotu choroby (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05). Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu randomizowanym CheckMate 274, którego czas okresu obserwacji w momencie odcięcia danych nie był wystarczający do uzyskania dojrzałych wyników dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem i stopnia ≥3 związanych z leczeniem). W związku z niepewnym efektem zdrowotnym zasadnym jest zawężenie populacji docelowej (...). Wytyczne kliniczne PTOK 2022 i ESMO 2021 nie zalecają stosowania adjuwantowej immunoterapii z uwagi na brak pełnych wyników badań klinicznych (brak udokumentowanej przewagi w zakresie przeżycia całkowitego). Nivolumab jest rekomendowany wytycznych NCCN 2023 obok adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie (terapia preferowana). W rekomendacjach finansowych z innych krajów wskazuje się, że wpływ niwolumabu na przeżycie całkowite jest nieznan i konieczne jest zapewnienie leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową.
w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL)	
Opinia Rady Przejrzystości nr	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/SRP/U_22_164_s_60_Opdivo_nivolumab_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/REK/2023_06_12_BP_Rekomendacja_nr_61_2023_Opdivo_publicacja_BIP_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
415/2019 z dnia 16 grudnia 2019 r. ⁷	nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), pod warunkiem wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny. <u>Uzasadnienie opinii</u> Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym pięciokrotnie w leczeniu raka nerki (ICD-10: C64) i raz w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68). Zarówno w Opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Opdivo w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumab (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” było niezasadne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumab z paklitaksemem, wykorzystujące model regresji, co wpływało na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu.
Opinia AOTMiT nr 111/2019 z dnia 17 grudnia 2019 r. ⁸	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65). Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu, niemniej jednak jako terapię pierwszego wyboru wskazują pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że pacjenci stosujący niwolumab osiągają przeżycie całkowite wynoszące ok. 8,6-9,9 miesiąca (mediana). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła w badaniach od 1,9 miesiąca do 2,8 miesiąca. Należy przy tym podkreślić, że włączona do badań populacja była szersza niż wnioskowana i uwzględniała pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej w II linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii opartej o związek platyny.
Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. ⁹	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/10ml oraz fiołka 4 mg/4ml, we wskazaniu rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67). Wniosek dotyczył zastosowania leku Opdivo (niwolumab) u pacjentki, u której w marcu 2016 r. rozpoznano w badaniu histopatologicznym raka urotelialnego pęcherza moczowego wysokiego stopnia., z cechami różnicowania gruczolowego, z zaawansowaniem pT3b, co oznacza obecność raka o morfologii niebrodawczakowatej o wysokim stopniu złośliwości, naciekającego tkanki okołopęcherzowe.
Opinia AOTMiT nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r. ¹⁰	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w wskazaniu rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

Lek Opdivo podlegał ocenie AOTMiT również w innych wskazaniach. Oceniane wskazania obejmowały zasadność finansowania niwolumabu w następujących nowotworach: czerniak skóry, rak nerkowokomórkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak urotelialny, rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, płaskonabłonkowy rak przełyku, gruczolakorak żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, rak jelita grubego, międzybłonniak opłucnej, rak nerkowokomórkowy, przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, płaskonabłonkowy raka jamy ustnej, gardła lub krtani, chłoniak Hodgkina. Natomiast wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia takich nowotworów jak: rak nerki, rak gardła i jamy ustnej, czerniak, rak głowy i szyi, chłoniaki, rak układu moczowego: rak urotelialny pęcherza moczowego; rak urotelialny miedniczki nerkowej, międzybłonniak opłucnej,

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/292/ORP/U_50_533_191216_o_415_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf

⁸ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/292/REK/Rdlt_111_2019_Opdivo_zaczerniona.pdf

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/REK/RDTL_98_2020_Opdivo_zaczernienia_BIP.pdf

¹⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/REK/RDTL_98_2020_Opdivo_zaczernienia_BIP.pdf

mięsak prążkowanokomórkowy, pęcherzykowy trzustki, rak dróg żółciowych, rak jelita grubego, wtórny nowotwór układu oddechowego i pokarmowego.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	5 915,61 PLN - 10 mg/ml, fiol. 10 ml 2 366,24 PLN - 10 mg/ml, fiol. 4 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)
Kryteria kwalifikacji	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;

	9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: 1.2.3. Nivolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii; 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) Brak wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego. 3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii nivolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 12 tygodni pod warunkiem całkowitego ustąpienia niepożądanych działań związanych z immunoterapią i zakończenia stosowania kortykosteroidów.
Kryteria wyłączenia z programu	1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii awelumabem lub enfortumabem wedotyny wedotyny lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii nivolumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Dawkowanie leku w programie	Dawka nivolumabu z skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną: 360 mg co 3 tygodnie, przez 6 cykli a następnie 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.
Badania przy kwalifikacji	1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii nivolumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii awelumabem i nivolumabem; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii awelumabem; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);

	12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 14) TK lub MR klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; 15) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 16) TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 17) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 18) elektrokardiogram (EKG); 19) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.
Monitorowanie leczenia	Monitorowanie leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 2) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych); 3) w przypadku stosowania niwolumabu - badania wykonuje się przed każdym podaniem niwolumabu, nie rzadziej niż co 4 tygodnie. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <u>Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii:</u> 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 3) zdarzenia niepożądane;
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Źródło: ChPL Opdivo, Projekt PL B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 5.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych¹¹. W ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM niwolumab podlega refundacji w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 od 01.11.2023 r.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

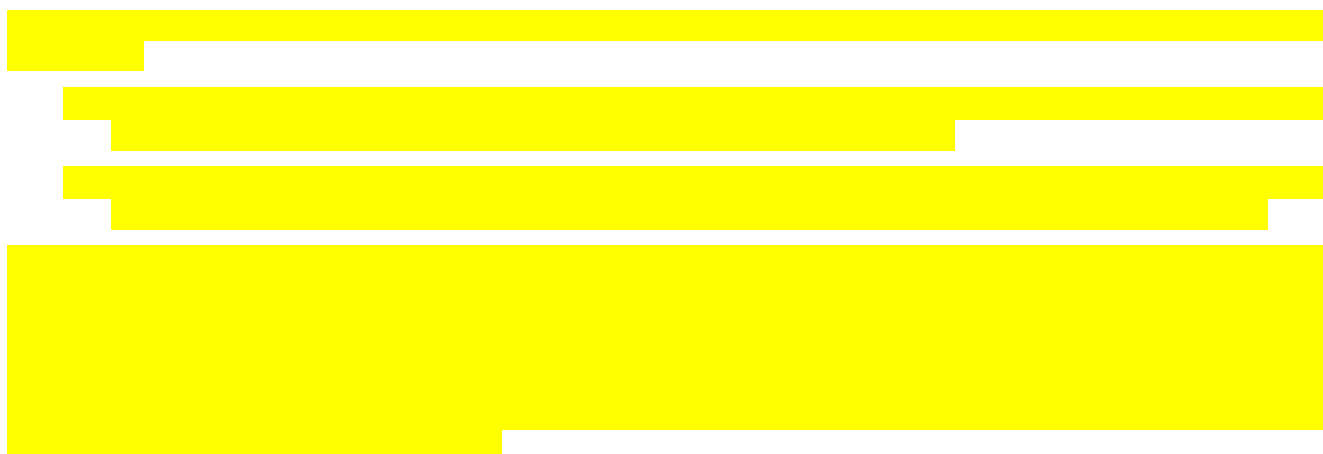
W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Opdivo będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie leku Opdivo w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab, w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Zaproponowane warunki są zgodne z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak pęcherza moczowego wywodzi się najczęściej z nabłonka przejściowego pokrywającego drogi moczowe, zwanego również nabłonkiem urotelialnym i odpowiada za około 90 - 95% nowotworów tego narządu (ICD-10 C67). Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, Jabłonowski 2013.

¹¹ Opdivo jest też refundowany w ramach programów lekowych: B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20); B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45); B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64); B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32); B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16); B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43); B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)

Obraz kliniczny

Podstawowym i najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest bezbolesny krwimocz (o spektrum od masywnego krwimocz do krwinkomocz stwierdzanego na podstawie badania ogólnego moczu), który może mieć charakter przerywany. Wyniki badań wskazują na ryzyko obecności raka pęcherza moczowego u kilkunastu procent chorych z krwimoczem. Inne dolegliwości związane z miejscowym zaawansowaniem choroby to objawy dyzuryczne (częstomocz, naglące lub bolesne parcia na pęcherz, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, ból lub pieczenie przy oddawaniu moczu), ewentualnie zatrzymanie moczu związane z zaawansowaniem guza lub skrzepami w przypadku masywnego krwawienia ze zmian nowotworowych. Dolegliwości bólowe związane są zazwyczaj ze znacznym zaawansowaniem miejscowym i naciekiem przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne (dolegliwości podbrzusza czy okolicy okołoodbytniczej) lub obecnością przerzutów odległych. Mogą być one związane również z zastojem moczu w układzie kielichowo-miedniczkowym nerki po jednej lub obu stronach okolicy lędźwiowej.

Źródło: PTOK 2022

Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego odpowiada za 3% zachorowań na nowotwory złośliwe oraz 2,1% zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

W odniesieniu do częstości występowania znajduje się na 10. miejscu wśród chorób nowotworowych (6. w populacji mężczyzn i 17. w populacji kobiet). Stanowi 13. przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na raka pęcherza moczowego wynosi globalnie 5,6/100 tys. (dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 9,6 i 2,4; jest więc chorobą występującą ok. 4-krotnie częściej wśród mężczyzn). W przypadku obszarów o najwyższej zachorowalności współczynnik ten jest szacowany na 15,3 dla Europy Południowej, 13 dla Europy Zachodniej i 10,9 dla Ameryki Północnej. W Europie w 2020 roku rozpoznano 151 tys. nowych przypadków raka pęcherza moczowego i 52 400 zgonów z jego powodu. W Stanach Zjednoczonych zachorowalność i śmiertelność wzrasta odpowiednio 1,7% i 0,6% w skali roku. W Polsce również odnotowuje się wzrost w zakresie tych wskaźników. W latach 2010–2018 w Polsce zachorowalność wzrosła o 14% wśród mężczyzn oraz 36% w populacji kobiet, natomiast wzrost śmiertelności wynosił odpowiednio 25% i 40%.

Źródło: opinia ekspertów PTOK 2024, PTOK 2022

Postępowanie i leczenie

Leczenie radykalne:

Możliwe w stadium 0, I, II i III (rak nie nacieka ściany miednicy i jamy brzusznej, nie ma przerzutów). W przypadku zmian powierzchownych (stadium 0 i I) → przezcewkowa radykalna elektroresekcja guza. W stadium II i III → radykalna cystektomia, czyli usunięcie pęcherza moczowego z okolicznymi narządami (gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, część cewki moczowej u mężczyzn, macica; jajowody, jajniki, cewka moczowa u kobiety) i węzłami chłonnymi miednicy mniejszej. Odprowadzenie moczu uzyskuje się, wszczepiając moczowody bezpośrednio do skóry lub do izolowanej pętli jelita cienkiego połączonej z powłokami skórnymi albo odtwarzając pęcherz moczowy z wyizolowanego odcinka jelita i łącząc go z pozostawionym odcinkiem cewki moczowej.

Leczenie adiuwantowe:

Dopęcherzowe podawanie szczepionki BCG lub cytostatyku u chorych poddanych przezcewkowej elektroresekcji guza z dużym ryzykiem nawrotu choroby.

Leczenie nieradykalne:

W stadium IV wydłużenie przeżycia można uzyskać stosując radioterapię, chemioterapię lub immunoterapię bądź ich skojarzenie.

Źródło: Szczeklik 2022, opinia ekspertów PTOK 2024

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10–20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.

Nawrót przerzutowy obserwuje się u maksymalnie 50% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę (MIBC) po przeprowadzeniu radykalnej cystektomii (RC). Do głównych czynników ryzyka wystąpienia nawrotu należą: zaawansowany stopień patologiczny guza oraz obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Najczęściej stwierdzane lokalizacje nawrotów to: węzły chłonne, płuca, wątroba oraz układ kostny. Około 90% nawrotów odległych rozwija się w ciągu pierwszych trzech lat po leczeniu chirurgicznym, przy czym największe ryzyko przypada na pierwsze dwa lata. Niemniej jednak, w piśmiennictwie odnotowano również przypadki późnych, nawrotów, występujących ponad 10 lat po cystektomii.

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, opinia ekspertów PTOK 2024, EAU 2025

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Do programu B.141.FM mogą się kwalifikować pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C61, C65, C66, C67 i C68. Według danych NFZ, spośród tych rozpoznań w Polsce najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z rozpoznaniem C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. W 2024 roku było to 176 tys. pacjentów. Kolejną grupą co do wielkości są pacjenci z rozpoznaniem C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – 39,5 tys. pacjentów w 2024 r. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ujętymi w ramach programu lekowego B.141FM

Liczba pacjentów w wieku 18 lat i powyżej		Rok				
		2020	2021	2022	2023	2024
Z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym, wraz z podkodami)	C61	135 400	140 982	152 512	170 206	176 289
	C65	2 318	2 513	2 608	2 981	2 741
	C66	1 301	1 359	1 417	1 685	1 629
	C67	39 262	40 023	40 297	43 053	39 566
	C68	337	332	310	445	304

Kody ICD-10 (rozpoznanie główne lub współistniejące, wraz z podkodami):
C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej
C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu
C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2023 i 2024 w ramach programu lekowego B.141.FM stosowano u pacjentów niwolumab (odpowiednio: 9 i 177), awelumab (285 i 549) oraz enfortumab wendotyny (25 i 210).

Tabela 7. Liczba pacjentów oraz koszty poniesione na refundację w programie lekowym B.141.FM w latach 2023 i 2024 w podziale na substancje czynne

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów	Koszty [PLN]
2023	niwolumab	9	119 375,15
	awelumab	285	20 439 495,02
	enfortumab wendotyny	25	839 532,91
2024	niwolumab	177	10 385 476,64
	awelumab	549	35 485 908,70
	enfortumab wendotyny	210	16 128 399,82

Źródło: AWA Balwersa 2025 (: OT.423.1.13.2025)

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano 3 opinie eksperckie od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr hab. n. med. prof. NIO-PIB Jakuba Kucharza, Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy oraz od dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Eksperci szacują (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesław Bal), że liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, którzy wcześniej nie byli leczeni terapią ogólnoustrojową z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego wynosi 6000-7000 pacjentów, z czego spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego będzie 3000-4000 osób. Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w opinii ekspertów to ok. 1500-3600 pacjentów.

Tabela 8. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii eksperckich

Populacja	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia wcześniej nieleczeni terapią ogólnoustrojową z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego			
Obecna liczba chorych w Polsce	6000	-	7000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2500	1100	4000
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	50%	-	50%
Źródło	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego szacunek własny	-	Szacunki własne, dane KRN
Pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia wcześniej nieleczeni terapią ogólnoustrojową z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego, spełniający kryteria włączenia do projektu PL w zakresie leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii			
Obecna liczba chorych w Polsce	3000	-	4000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1500	300	2300
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	50%	-	90%
Źródło	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego szacunek własny	-	Szacunki własne, dane KRN

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 22.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji Opdivo w ocenianym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 25 kwietnia 2024 r.

Przeszukano następujące strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU); <http://www.pturol.org.pl/>

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
- European Association of Urology (EAU); <https://uroweb.org>

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka urotelialnego: polskie (PTOK 2024), ogólnoeuropejskie (EAU 2025, ESMO 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025.1).

Zalecenia dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego zostały uwzględnione w wytycznych międzynarodowych i krajowych organizacji onkologicznych i urologicznych – EAU, NCCN, ESMO oraz PTOK.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2025) rekomendują schemat cisplatyna/gemcytabina + niwolumab jako alternatywę dla chorych kwalifikujących się do cisplatyny, ale niemających dostępu do enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (zalecenie silne).

Amerykańskie wytyczne NCCN (2025.1) wskazują schemat gemcytabina + cisplatyna + niwolumab jako leczenie pierwszego wyboru (kategoria 1) w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Dodatkowo zalecane jest leczenie podtrzymujące niwolumabem po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię (kategoria 1).

Wytyczne ESMO (2024) również uwzględniają skojarzenie niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną jako alternatywę u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać EV+Pembro (poziom dowodów I, rekomendacja A). Monoterapia ICI, w tym niwolumabem, nie jest zalecana w pierwszej linii (I, D).

Wytyczne PTOK (2024) wskazują na możliwość stosowania chemioimmunoterapii (GCN), czyli leczenia skojarzonego gemcytabina + cisplatyna + **niwolumab** u chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny.

Podsumowując, niwolumab znajduje zastosowanie w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na cisplatynie u pacjentów kwalifikujących się do leczenia platyną, szczególnie w sytuacjach braku dostępności do schematów z EV+Pembro.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

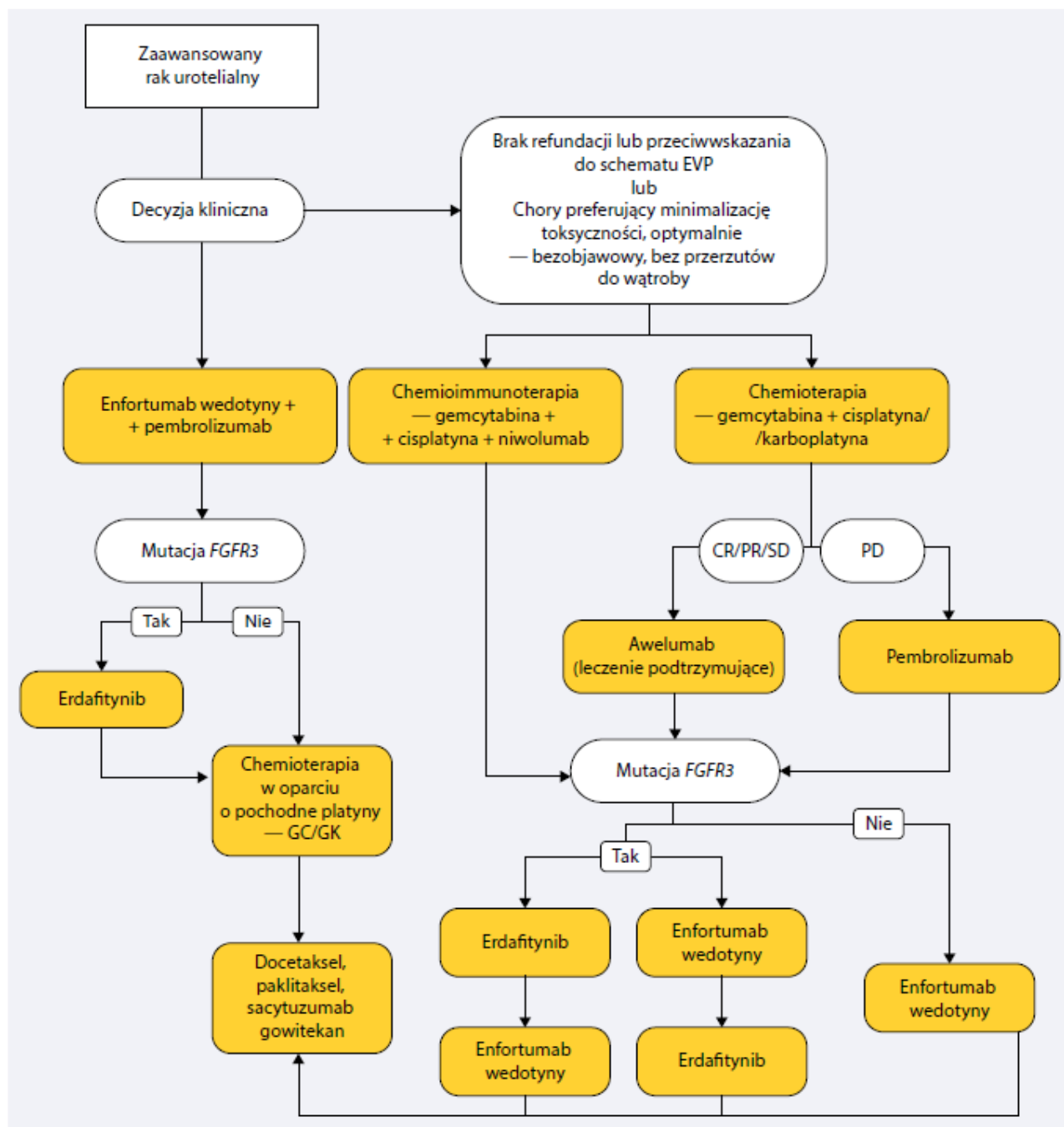
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2024 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów	Optimalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów PTOK: <u>Pierwsza linia leczenia systemowego:</u> 1. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). 2. Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego (I, A). 3. U chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny można rozważyć zastosowanie jednoczasowej chemioimmunoterapii (GCN gemcytabina + cisplatyna + niwolumab) lub chemioterapii (GC/GK) z leczeniem podtrzymującym awelumabem (I, B). 4. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu EVP należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki — DDGC (I, B). 5. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu EVP oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK (I, B). 6. U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A). 7. U chorych z nawrotem/uogólnieniem choroby ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołooperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii uzupełniającej leczenie paliatywne należy prowadzić jak u chorych wcześniej nieleczonych (III, B). <u>Jakość naukowych dowodów</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <u>Kategorie rekomendacji</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie
EAU 2025 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> European Association of Urology. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) dotyczące raka pęcherza naciekającego mięśniówkę oraz przerzutowego (MMIBC). <u>Leczenie pierwszej linii:</u> 1. Leczenie pierwszej linii, jeśli pacjent kwalifikuje się do terapii skojarzonej: - Zastosuj koniugat przeciwciało-lek (ADC) EV w skojarzeniu z inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (CPI) – pembrolizumabem. Zalecenie: Silne. - Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV lub EV nie jest dostępny: zaproponuj chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z gemcytabiną), a następnie leczenie podtrzymujące CPI – awelumabem u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby po chemioterapii. Zalecenie: Silne. - Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV (lub EV nie jest dostępny), a pacjent kwalifikuje się do cisplatyny: rozważ podanie cisplatyny/gemcytabiny w skojarzeniu z CPI – niwolumabem. Zalecenie: Silne. - Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii z wykorzystaniem inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych: zastosuj chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina). Zalecenie: Silne. 2. Leczenie pierwszej linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii skojarzonej: - Rozważ monoterapię CPI – pembrolizumabem lub atezolizumabem w przypadku wysokiej ekspresji PD-1. Zalecenie: Słabe <u>Siła zaleceń:</u> Silne zalecenia zazwyczaj wskazują na wysoką jakość dowodów i/lub korzystny bilans korzyści względem ryzyka oraz zgodność z preferencjami pacjentów. Słabe zalecenia zazwyczaj wynikają z dostępności dowodów o niższej jakości i/lub niejednoznacznego bilansu korzyści i ryzyka oraz niepewności lub zmienności w preferencjach pacjentów.
NCCN 2025.1 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów	<u>Kliniczne wytyczne NCCN dotyczące postępowania w onkologii: Rak pęcherza moczowego.</u> <u>Leczenie systemowe pierwszej linii w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (Stadium IV):</u> 1. Preferowany schemat leczenia: Enfortumab wędotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (kategoria 1) 2. Inne zalecane schematy leczenia: - Gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1) z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem (kategoria 1), - Gemcytabina + cisplatyna + niwolumab (kategoria 1) z następowym leczeniem podtrzymującym niwolumabem (kategoria 1), - DDMVAC (wysokodawkowy schemat metotreksat, doksorubicyna, winblastyna, cisplatyna) z wsparciem czynnikiem wzrostu (kategoria 1) z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem (kategoria 1); 3. Stosowane w określonych sytuacjach klinicznych (u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny): - Gemcytabina + karboplatyna z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem (kategoria 1), - Pembrolizumab: dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej związek platyny, - Atezolizumab: tylko u pacjentów, których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 lub u pacjentów niekwalifikujących się do jakiejkolwiek chemioterapii z platyną, niezależnie od ekspresji PD-L1 (kategoria 2B) <u>Kategorie dowodów NCCN:</u> -Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów (co najmniej jedno randomizowane badanie fazy 3 lub solidna metaanaliza wysokiej jakości), istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% członków panelu popiera), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu, ale istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% członków panelu popiera), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN (poparcie między ≥50% a <85% członków panelu), że dane postępowanie jest właściwe. -Kategoria 3: Niezależnie od poziomu dowodów, występuje znaczący brak zgody w panelu NCCN co do zasadności danego postępowania. Wszystkie zalecenia mają domyślnie kategorię 2A, o ile nie zaznaczono inaczej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Kategorie preferencji NCCN:</u> -Preferowane postępowanie: Zalecenia oparte na najlepszej skuteczności, bezpieczeństwie i jakości dowodów, a tam, gdzie to możliwe – również korzystnej relacji koszt–efekt. -Inne zalecane postępowanie: Opcje terapeutyczne, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie droższe przy podobnej skuteczności -Przydatne w określonych sytuacjach: Postępowanie, które może być stosowane w wybranych grupach pacjentów
ESMO 2024 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> ESMO <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów	Wytczne praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka urotelialnego (2024): 1. Enfortumab wedotyny-pembrolizumab jest zalecany jako preferowana terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (UC), niezależnie od kwalifikowalności do terapii platynowej [I, A]. 2. Po progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny-pembrolizumab, u pacjentów nieselekcjonowanych zaleca się standardową chemioterapię opartą na platynie bez leczenia podtrzymującego awelumabem, natomiast u pacjentów z mutacjami FGFR można rozważyć leczenie erdafitynibem [IV, B]. 3. Ponowne leczenie za pomocą pojedynczych inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D]. 4. Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny-pembrolizumabu, powinni być leczeni niwolumabem w połączeniu z maksymalnie sześcioma cyklami gemcytabiny z cisplatyną (jeśli są kwalifikowani do cisplatyny) [I, A] lub maksymalnie sześcioma cyklami chemoterapii opartej na platynie (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatyną) [I, A], a następnie podtrzymująco awelumabem (dla nowotworów, które nie wykazują progresji) [I, A]. 5. Pojedyncze inhibitory punktów kontrolnych mają ograniczoną rolę w leczeniu raka zaawansowanego w pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D]. 6. Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami i mutacjami DNA FGFR, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [I, A]. 7. Sacituzumab govitecan może być zalecany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [III, B]. 6. W przypadku progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny-pembrolizumab, rozważenie w ramach trzeciej i czwartej linii leczenia alternatywnego, które nie było wcześniej stosowane [V, C]. <u>Poziom dowodów:</u> I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. II – Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane.

CPI – inhibitor punktu kontrolnego (Checkpoint Inhibitor); DD – zagęszczenie dawki; EAU – European Association of Urology; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO – European Society of Medical Oncology; EV – Enfortumab wedotyny; FGFR – receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor); GC – gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; GCN – gemcytabina + cisplatyna + niwolumab; MVAC – skojarzenie cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PD-L1 (programmed cell death ligand 1) – ligand programowanej śmierci komórki typu 1; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; UC – rak pęcherza moczowego (urothelial cancer).

Ścieżka leczenia



Rysunek 1. Algorytm leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego.

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; GC — gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; GK — gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną; PD (progressive disease) — progresja; PR (partial response) — częściowa odpowiedź; SD (stable disease) — stabilizacja [PTOK 2024].

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac wykorzystano 3 opinie eksperckie od dr Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr hab. prof. NIO-PIB Jakuba Kucharza, Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego oraz od dr Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego			Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej				
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek stosujących pacjentów		Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących			
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
	Gem+DDP-następnie Awelumab	50%	25%		Chemioterapia gemcytabina cisplatyna	40%		25%	GC+ Avelumab	60	40
	Gem+DDP+-Nivolumab	0%	25%		Enfortumab wedotyny pembrolizumab	0		0	Gemcytabina	20	20
	Gem +DDP	30%	30%		Chemioterapia gemcytabina karboplatyna	50%		50%	Leczenie objawowe	20	20
	MVAC	10%	10%		Monoterapia np. paklitaksel lub gemcytabina	10%		10%			
	DDP/Carbo mono	10%	10%		BSC	40%		25%			
	Istotny klinicznie punkt końcowy	Analiza Badania Klinicznego CheckMate 901, CA209901 wykazała korzyść zarówno w czasie wolnym od progresji PFS w ramieniu z Nivolumabem ,Gemcytabiną i Cisplatiną w porównaniu do samej Gemcytabiny z Cisplatiną mediana 7,9 versus 7,6 . Również mediana całkowitego przeżycia OS wyniosła 21,7 m versus 18,9m. Obiektywną odpowiedź jaką uzyskano w ramieniu z Nivolumabem wynosiła 57,6% versus 43,1%.Mediana czasu trwania odpowiedzi w ramieniu z Nivolumabem wynosiła 37,1 m versus 13,2m na gemcytabinie z cisplatiną.			Czas przeżycia całkowitego Czas wolny od progresji			Czas do progresji choroby (PFS) Czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (cancer related OS) Jakość życia			

Pytanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Toksyczności w ramieniu z nivolumabem były dobrze kontrolowane, porównywalne, jedynie zaznaczyła się przewaga toksyczności skórnych i endokrynologicznych (niedoczynność tarczycy) dotyczące nivolumabu .</i>	<i>Wydłużenie czasu do pogorszenia stanu klinicznego oraz nasilenia objawów związanych z progresją choroby,</i>	<i>Wydłużenie PFS o 3 mce. Wydłużenie OS o 6 mcy. Jakakolwiek poprawa</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>W pierwszej linii choroby zaawansowanej , nieoperacyjnej zastosowanie immunoterapii jest możliwe tylko w sytuacji odpowiedzi na wstępną chemioterapię oparta o DDP+Gem jako leczenie uzupełniające awelumabem zgodnie z zapisem Programu Lekowego</i>	<i>Niezadowolające wyniki leczenia u pacjentów poddawanych chemioterapii pierwszej linii Brak refundacji pembrolizumabu w drugiej linii leczenia</i>	<i>Zły stan ogólny chorych oraz leczenie podtrzymujące avelumabem ograniczone do programu lekowego</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Wprowadzenie do PL w/w procedury umożliwiającej aktywne leczenie w pierwszej linii choroby zaawansowanej oparte o chth + immunoterapia</i>	<i>Refundacja nowych technologii w ramach leczenia 1. linii leczenia. Objęcie refundacją pembrolizumabu u chorych z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii. Objęcie refundacją terapii celowanej u chorych ze zdefiniowanymi zaburzeniami molekularnymi.</i>	<i>Wzrost nakładów na wczesne rozpoznanie objawów raka pęcherza moczowego</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę</i>	-	<i>Brak</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>W jasno skonstruowanych kryteriach włączenia brak możliwości nadużyć</i>	<i>Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania</i>	<i>Brak</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Pacjenci w dobrym stanie wydolności z pełną wydolnością narządową.</i>	<i>Korzyść z leczenia schematem GC+N odnoszą pacjenci we wszystkich podgrupach. Analizy post hoc wskazują dodatkowo na wysoką aktywność ww. schematu u chorych ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do węzłów chłonnych</i>	<i>Być może chorzy, którzy nie otrzymywali leczenia okołoperacyjnego</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy z granicznymi wartościami wydolności układu moczowego (z uwagi na cisplatynę)</i>	<i>Nie zdefiniowano takich subpopulacji.</i>	<i>Nie</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2025 poz. 23) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym są:

- w ramach programu lekowego B.141 FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - awelumab – stosowany jest w **pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące** pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny
 - niwolumab – stosowany jest **w leczeniu uzupełniającym** raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.
 - enfortumab wedotyny – stosowany jest w **monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia**, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61), nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (ICD-10: C68), z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - cisplatyna;
 - cyklofosfamid;
 - dakarbazyna;
 - doksorubicyna;
 - etopozyd;
 - gemcytabina;
 - ifosfamid;
 - irynotekan (bez C65, C66 i C68);
 - karboplatyna;
 - metotreksat (bez C65 i C68);
 - paklitaksel (bez C65, C66 i C68);
 - winkrystyna;
 - winorelbina;
 - temozolomid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wskazał gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
gemcytabina w połączeniu z cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem	(...) jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem (...). Niwolumab w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest zalecany u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia EV (lub w przypadku braku dostępności EV), którzy kwalifikują się do leczenia cisplatyną. W związku z tym, enfortumab w połączeniu z pembrolizumabem oraz terapia oparte na karboplatynie (gemcytabina w połączeniu z karboplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem) nie stanowią komparatorów dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu. Komparator dla terapii skojarzonej niwolumabu, gemcytabiny i cisplatyny zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej może stanowić gemcytabina w połączeniu z cisplatyną. U wybranych pacjentów (bez progresji choroby) możliwe jest zastosowanie następnie terapii podtrzymującej awelumabem. Gemcytabina i cisplatyną są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniach: C65 (nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej), C66 (nowotwór złośliwy moczowodu), C67 (nowotwór złośliwy pęcherza moczowego) i C68 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych). Leczenie podtrzymujące awelumabem jest refundowane w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) u pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (Obwieszczenie MZ).	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny.

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję. Eksperci jako inne opcje terapeutyczne wskazali również m.in.: skojarzenie gemcytabina+awelumab, schemat MVAC (metotreksat, siarczan winblastyny, chlorowodorek doksorubicyny i cisplatyna) oraz monoterapię paklitakselem lub gemcytabiną, BSC i leczenie objawowe, ale należy zauważyć, że najczęstszą opcją wskazywaną przez ekspertów jest GC±AVE. Wybór Wnioskodawcy jest także zgodny z algorytmem leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego wg PTOK 2024 (Rysunek 1).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia	- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska; - badania, w których liczebność populacji chorych leczonych niwolumabem była mniejsza niż 50;	-
Interwencja	niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)	Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem,	-
Komparatory	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem	-	-
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> - przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), - jakość życia, - odpowiedź na leczenie. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.	- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych. - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;	-
Typ badań	- badania randomizowane z grupą kontrolną; - opracowania wtórne; - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); - badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji; - brak publikacji pełnotekstowej.	-
Inne kryteria	-	-	-

NIVO-CT – niwolumab + chemioterapia, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC – gemcytabina + cisplatyna

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych m.in.: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium) i AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 09 grudnia.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 24.04.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono abstrakt konferencyjny Galsky 2024 zawierający wyniki post-hoc badania CheckMate 901 (wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 901, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) z zastosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej.

Do analizy włączono również przeglądy systematyczne: Di Civita 2024, Monteiro 2024 oraz Maiorano 2024.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania CheckMate 901.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 901 <u>Publikacja pełnotekstowa:</u> van der Heijden 2023; <u>Abstrakty:</u> Bedke 2024, van der Heijden 2023 <u>Rejestry badań klinicznych:</u> NCT03036098, 2016-003881-14; materiały wnioskodawcy <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb we współpracy z Ono Pharmaceutical	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (135 ośrodków w 30 krajach^{a)}), kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby (open-label) <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Mediana czasu obserwacji:</u> 33,4 mies. [zakres: 7,4; 62,4] <u>Mediana czasu trwania leczenia:</u> 7,4 mies. (zakres: 0; 47,9 mies.) w grupie NIVO-CT 3,7 mies. (zakres: 0; 14,3 mies.) w grupie GC. <u>Interwencja:</u> - niwolumab (w dawce 360 mg) podawany dożylnie w skojarzeniu z gemcytabiną (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyną (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli, a następnie (3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej) niwolumab (w dawce 480 mg) co 4 tygodnie do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, wycofania zgody lub maksymalnie do 2 lat; <u>Komparator:</u> - gemcytabina (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyna (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli. <u>Analiza danych:</u> Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) oraz w subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił ≥1%. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ATP), tj. 304 chorych w grupie NIVO-CT i 288 chorych w grupie GC.	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny lub z przerzutami rak urotelialny* obejmujący miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową; - choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną**, tj. pacjenci z odpowiednią czynnością nerek: GFR ≥ 60 ml/min (oceniany na podstawie pomiaru bezpośredniego, tj. klirensu kreatyniny, lub, jeśli nie dostępne, poprzez obliczenia przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta); - wykonanie biopsji guza z pierwotnego umiejscowienia lub przerzutu; - odpowiednia czynność hematologiczna i czynność wątroby 14 dni przed randomizacją; - stan sprawności wg ECOG 0-1***; <u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie wcześniej chemioterapii systemowej w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego****; - wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub dowolne inne przeciwciało lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki punktów kontrolnych; - choroba kwalifikująca się do leczenia miejscowego w celu wyleczenia; - aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych; - aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna; - wcześniejszy nowotwór miejscowo wyleczalnych, które zostały pozornie wyleczone, takie jak podstawniokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, rak prostaty z potwierdzonymi niewykrywalnymi antygenami specyficznymi dla prostaty (PSA)	<u>Pierwszorzędowe:</u> - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <u>Drugorzędowe:</u> - przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z PD-L1≥1%*, - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z PD-L1≥1%*, - jakość życia wg kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie, - bezpieczeństwo, - jakość życia wg EORTC QLQ-C30 w różnych skalach

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																			
		lub rak in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi; • schorzenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg na dobę odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku; • niekontrolowana niewydolność nadnerczy; • niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV; • pacjenci, u których w przeszłości występowało ostre zapalenie uchyłków, ropień wewnątrzbrzuszny, niedrożność przewodu pokarmowego i rak jamy brzusznej, które są znanymi czynnikami ryzyka perforacji jelita grubego; • pacjenci cierpiący na śródmiąższową chorobę płuc, która jest objawowa lub może zakłócać wykrywanie lub leczenie podejrzeń toksyczności płucnej związanej z lekiem. <u>Liczba pacjentów: N=608</u> NIVO-CT: n=304 GC: n=304 Odsetek pacjentów przyjmujących awelumab po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT: n=3 (1%); GC: n=32 (11%) <table><tr><th>Parametr</th><th>NIVO-CT</th><th>GC</th></tr><tr><td colspan="3">Wiek, lata</td></tr><tr><td>mediana (zakres)</td><td>65 (32; 86)</td><td>65 (35; 85)</td></tr><tr><td><65 lat, n (%)</td><td>150 (49)</td><td>148 (49)</td></tr><tr><td>≥65 lat, n (%)</td><td>154 (51)</td><td>156 (51)</td></tr><tr><td colspan="3">Płeć, n (%)</td></tr><tr><td>Mężczyźni</td><td>236 (78)</td><td>234 (77)</td></tr><tr><td>Kobiety</td><td>68 (22)</td><td>70 (23)</td></tr><tr><td colspan="3">ECOG, n (%)</td></tr><tr><td>0</td><td>162 (53)</td><td>162 (53)</td></tr><tr><td>1</td><td>140 (46)</td><td>142 (47)</td></tr><tr><td>>1</td><td>2 (1)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td colspan="3">Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)</td></tr><tr><td>pęcherz moczowy</td><td>235 (77)</td><td>219 (72)</td></tr><tr><td>miedniczka nerkowa</td><td>33 (11)</td><td>44 (15)</td></tr><tr><td>inna</td><td>36 (12)</td><td>41 (14)</td></tr><tr><td colspan="3">Stadium choroby, n (%)</td></tr></table>	Parametr	NIVO-CT	GC	Wiek, lata			mediana (zakres)	65 (32; 86)	65 (35; 85)	<65 lat, n (%)	150 (49)	148 (49)	≥65 lat, n (%)	154 (51)	156 (51)	Płeć, n (%)			Mężczyźni	236 (78)	234 (77)	Kobiety	68 (22)	70 (23)	ECOG, n (%)			0	162 (53)	162 (53)	1	140 (46)	142 (47)	>1	2 (1)	0 (0)	Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)			pęcherz moczowy	235 (77)	219 (72)	miedniczka nerkowa	33 (11)	44 (15)	inna	36 (12)	41 (14)	Stadium choroby, n (%)			
Parametr	NIVO-CT	GC																																																				
Wiek, lata																																																						
mediana (zakres)	65 (32; 86)	65 (35; 85)																																																				
<65 lat, n (%)	150 (49)	148 (49)																																																				
≥65 lat, n (%)	154 (51)	156 (51)																																																				
Płeć, n (%)																																																						
Mężczyźni	236 (78)	234 (77)																																																				
Kobiety	68 (22)	70 (23)																																																				
ECOG, n (%)																																																						
0	162 (53)	162 (53)																																																				
1	140 (46)	142 (47)																																																				
>1	2 (1)	0 (0)																																																				
Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)																																																						
pęcherz moczowy	235 (77)	219 (72)																																																				
miedniczka nerkowa	33 (11)	44 (15)																																																				
inna	36 (12)	41 (14)																																																				
Stadium choroby, n (%)																																																						

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe
		z przerzutami	261 (86)	269 (88)	
		miejscowo nieoperacyjny lub bez przerzutów	41 (13)	33 (11)	
		nie zgłoszono	2 (1)	2 (1)	

ATP – Populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (Analysis of Treatment Population), CR – Całkowita odpowiedź (Complete Response), ECOG – Skala stanu sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz jakości życia European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30, GC – Gemcytabina i cisplatyna (Gemcitabine and Cisplatin), GFR – Współczynnik filtracji kłębuszkowej (Glomerular Filtration Rate), ITT – Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intention to Treat), NCT – Numer rejestracji badania klinicznego w systemie ClinicalTrials.gov, NIVO-CT – Niwolumab w połączeniu z chemioterapią (Nivolumab with Chemotherapy), OS – Przeżycie całkowite (Overall Survival), PFS – Przeżycie wolne od progresji (Progression-Free Survival), PR – Częściowa odpowiedź (Partial Response), RECIST – Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), SD – Choroba stabilna (Stable Disease), VAS – Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale).

Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Japonia, Republika Korei, Meksyk, Holandia, Norwegia, Peru Polska, Rumunia, Rosja, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Stany Zjednoczone

* dopuszczono pacjentów z innymi wariantami histologicznymi (<50%) – typ przejściowokomórkowy musi być dominującym wariantem histologicznym;

** kwalifikacja do leczenia cisplatyną dotyczyła jedynie analizowanej części badania CheckMate 901 (w drugiej części badania włączono również pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną). W drugiej części (badanie w toku) pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapię opartą na platynie (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną).

*** w 5-stopniowej skali, gdzie wyższe liczby oznaczają większą niepełnosprawność;

**** dozwolone było wcześniejsze leczenie dopęcherzowe, jeśli zostało zakończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Dozwolona była wcześniejsza terapia neoadjuwantowa, radioterapia lub uzupełniająca chemioterapia oparta na platynie w przypadku nawrotu po co najmniej 12 miesiącach po zakończeniu terapii.

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych z badania CheckMate 901 (źródło: AKL wnioskodawcy).

Tabela 14. Definicje punktów końcowych i opis skal użytych w badaniu CheckMate 901, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjentów bez dokumentacji zgonu dane dotyczące całkowitego przeżycia cenzurowano w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że pacjent przeżył. Jeśli pacjent został poddany randomizacji, ale nie był obserwowany, dane dotyczące całkowitego przeżycia były cenzurowane w dniu randomizacji. Całkowity czas przeżycia monitorowano w sposób ciągły podczas przyjmowania przez pacjentów dowolnego badanego leku oraz co 3 miesiące po odstawieniu leku.</i>
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<i>Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgodnie z przeglądem centralnym na podstawie kryteriów RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby, zostały ocenzone w momencie ostatniej oceny guza. Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli, ale w trakcie badania nie mieli oceny nowotworu, zostały ocenzone w momencie randomizacji. Dane dotyczące 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. Dodatkowo przeprowadzona została analiza wrażliwości przeżycia wolnego od progresji, która nie obejmowała cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją.</i>
Jakość życia Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 EQ-5D-5L (VAS)	<i>EORTC-C30 to trzydziestoelementowe narzędzie, powszechnie akceptowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Składa się z 5 funkcjonalnych skali (dotyczących funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania w sferze: fizycznej, społecznej, emocjonalnej oraz w kontekście roli pełnionej w społeczeństwie), 3 skali dotyczących objawów (zmęczenia, nudności i wymiotów oraz bólu), skali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (ang. global health status, GHS) oraz 6-ciu pojedynczych kategorii (obejmujących duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i trudności finansowe). W badaniu CheckMate 901 analizowano ogólny stan zdrowia pacjentów. Uznano, że 10-punktowa różnica w ogólnym wyniku w określonych punktach czasowych ma znaczenie kliniczne. Kwestionariusz EQ-5D-5L jest standaryzowanym instrumentem stosowanym jako miara ogólnego stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjenta. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z: 5 domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie) oraz wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale, VAS). Klinicznie istotna poprawa dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – 10 punktów; dla kwestionariusza EQ-VAS – 7 punktów.</i>
Odpowiedź na leczenie	<i>Obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response, ORR) zdefiniowano jako potwierdzoną całkowitą odpowiedź (ang. complete response, CR) lub częściową odpowiedź (ang. partial response, PR) zgodnie z oceną RECIST wersja 1.1. Dodatkowo analizowano częstość występowania choroby stabilnej (ang. stable disease, SD) oraz choroby progresywnej (ang. progressive disease, PD).</i>

CR – Całkowita odpowiedź (Complete Response), EQ-5D-5L – Kwestionariusz EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz EORTC QLQ-C30, GHS – Ogólny stan zdrowia (Global Health Status), OS – Przeżycie całkowite (Overall Survival), PD – Choroba progresywna (Progressive Disease), PFS – Przeżycie wolne od progresji (Progression-Free Survival), PR – Częściowa odpowiedź (Partial Response), SD – Choroba stabilna (Stable Disease), VAS – Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate 901 przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali Jadada. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen. Zdaniem analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Szczegółową ocenę badania CheckMate 901 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu CheckMate 901 wg Cochrane – źródło: AKL wnioskodawcy

Domena	CheckMate 901	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.

Domena	CheckMate 901	Komentarz
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty końcowe oceniane w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zgłoszonych w badaniu [^] .
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

za AKL wnioskodawcy: *ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; **ocena progresji i odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) wersja 1.1; [^]w badaniu analizowano również eksploracyjne punkty końcowe, których nie wszystkie wyniki zostały przedstawiono w publikacji i opublikowanych abstraktach.

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę badania CheckMate 901 przy pomocy skali Jadada. Wnioskodawca ocenił badanie CheckMate 901 na 3/5 pkt. w skali Jadada.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do dnia 09 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne CheckMate 901 porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej), tj. w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Ramię komparatora w badaniu klinicznym nie jest jednak w pełni spójne z praktyką kliniczną w Polsce, zgodnie z którą pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogą otrzymać terapię podtrzymującą awelumabem (przy spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego). W badaniu CheckMate 901 jedynie niewielka część pacjentów w ramieniu GC otrzymała terapię inhibitorami punktów kontrolnych, w tym awelumabem (8,9%), przed progresją choroby.

Komentarz analityków AOTMiT: Z uwagi na to, że jedynie niewielki odsetek pacjentów przyjmował awelumab po przerwaniu lub ukończeniu leczenia (NIVO-CT: n=3 (1%); GC: n=32 (11%)), dodatkowo tylko u 2,0% pacjentów w grupie NIVO-CT i u 14,5% pacjentów w grupie GC zastosowano awelumab przed progresją choroby niemożliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności awelumabu na podstawie wyników AKL. Tym samym należy uznać, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą ze schematem zawierającym awelumab. Dodatkowo w publikacji nie określono dawki awelumabu, który przyjmowali pacjenci. Ponadto, na co zwrócił uwagę G-BA w rekomendacji refundacyjnej dla Opdivo, projekt badania CheckMate 901 wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego. Należy uznać, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą ze schematem zawierającym awelumab i na tej podstawie nie można wnioskować o dodatkowej korzyści.

- W ramach przeprowadzonego dodatkowo przeglądu systematycznego, zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne JAVELIN Bladder 100 oceniające 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 karboplatiną). Nie jest jednak możliwe przeprowadzenie porównania między badaniami ze względu na różnice w populacjach i projekcie badań. W badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie – efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem. Z kolei w badaniu CheckMate 901 niwolumab stosowany jest równorzędnie z chemioterapią – w obu ramionach wyniki skuteczności uwzględniają stosowanie chemioterapii.

Komentarz analityków Agencji: W ramach AKL nie uwzględniono wyników badania JAVELIN BLADDER 100 oceniającego stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże wyniki badania JAVELIN BLADDER 100 wykorzystano do modelowania danych dla terapii podtrzymującej awelumabem w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że: „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. (...)

Wnioskodawca wskazał kluczowe różnice między badaniem CheckMate, a JAVELIN BLADDER 100 podkreślając, że: *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 karboplatyną), a więc wyniki badania nie obejmują skuteczności chemioterapii opartej na platynach (efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem).* Odwołano się również do wniosków autorów przeglądu systematycznego 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”.*

Pomimo powyższych, wnioskodawca poglądowo zestawiał wyniki badania CheckMate901 i JAVELIN BLADDER 100 w zakresie OS i PFS podkreślając, że: *„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.”*

Tabela 16 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) – źródło: aneks do analiz HTA, uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych.

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

OS – Przeżycie całkowite (Overall Survival), HR – Współczynnik ryzyka (Hazard Ratio), CI – Przedział ufności (Confidence Interval), PFS – Przeżycie wolne od progresji (Progression-Free Survival), ns – nieistotne statystycznie (not statistically significant)

- *Mediana wieku w populacji chorych włączonych do badania CheckMate 901 wynosiła 65 (zakres: 32; 86) lat w grupie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz 65 (zakres 35; 85) lat w grupie chemioterapii. Ograniczenie badania może stanowić relatywnie mała ilość pacjentów, reprezentujących różnorodność mniejszości.*
- *Zgodnie z oceną według skali Jadad badanie CheckMate 901 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3/5 pkt) – obniżenie punktacji wynikało z otwartego charakteru badania, przy czym brak zaślepienia był uzasadniony biorąc pod uwagę m. in. różnice w długości terapii (stosowanie niwolumabu w monoterapii po ukończeniu fazy skojarzonej) czy różnice w rodzaju toksyczności spowodowanych chemioterapią i immunoterapią. Otwarty charakter badania pozwolił na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią.*
- *Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka analizowanego badania cechowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono na nieznane. W przypadku oceny częstości zgonów (przeżycie całkowite) będącej oceną obiektywną, wydaje się, że zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, biorąc pod uwagę, że punkty końcowe (przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie) oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST. Pomimo braku szczegółowego opisu metod randomizacji, ryzyko związane z randomizacją pacjentów do poszczególnych grup również oceniono jako niskie ze względu na zastosowanie interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT) zgodnie z protokołem badania.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zgodnie z definicją, w przypadku przeżycia wolnego od progresji, dane dotyczące 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 tym uzyskane wyniki dla głównego punktu końcowego przedstawiają „czysty efekt” analizowanej interwencji oraz chemioterapii w ramieniu kontrolnym, co nie jest spójne z praktyką kliniczną w Polsce, biorąc pod uwagę możliwość zatasowania terapii podtrzymującej awelumabem przed progresją choroby.

Komentarz analityków Agencji: Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z opinią dr n. med. Wiesława Bala „wydłużenie PFS o 3 mce”, to minimalna różnica odczuwalna przez chorego. Ponadto autorzy publikacji Meirson 2025¹² wskazują, że analiza krzywych OS wykazała, że w badaniu CheckMate901 w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię występowało większe cenzurowanie. Po analizie wrażliwości utracono korzyść w postaci OS wynikającą z dodania niwolumabu do chemioterapii (przed dostosowaniem HR 0,77 [95% CI 0,63–0,95]; p = 0,01; dostosowane HR 0,95 [95% CI 0,77–1,17]; p = 0,64).

- *W związku z powyższym, dodatkowo przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w badaniu CheckMate 901, która nie obejmowała cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją. Cenzurowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji w wyniku późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby dotyczyło 24 (7,9%) chorych leczonych NIVO-CT i 74 (24,3%) chorych leczonych GC. Spośród tych pacjentów jedynie 27 (8,9%) chorym podano awelumabem.*

Komentarz analityków Agencji: Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych NIVO-CT wyniosła 7,9 mies. i była IS dłuższa od mediany w grupie GC, która wyniosła 7,5 mies. – niższe ryzyko progresji choroby o 26% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,74 [95%: 0,62; 0,89], p<0,05).

- *Do przeglądu systematycznego włączono również 2 opracowania wtórne (Monteiro 2024, Di Civita 2024), w których analizowano wyniki badania CheckMate 901. Badania charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2 z uwagi m. in. na brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia ich wykluczenia oraz brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Dodatkowo w badaniu Di Civita 2024 selekcja badań nie została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.*

Komentarz analityków Agencji: Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 zawarte w opracowaniach Monteiro 2024, Di Civita 2024 oraz Maiorano 2024 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

- *W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Niwolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 23 maja 2024 r. (EMA Opdivo), co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego do leczenia mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym: *pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego*. Zgodnie z protokołem badania CheckMate 901 włączano pacjentów z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym lub z przerzutowym rakiem urotelialnym obejmującym: miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową. Natomiast w badaniu CheckMate 901 większość pacjentów stanowiła pacjenci z rakiem: pęcherza moczowego (ponad 70% w obu badanych grupach) i miedniczki nerkowej (11% i 15% kolejno w grupie NIVO-CT i GC). Inne (niesprecyzowane) lokalizacje stanowiły ponad 10% rozpoznań (12% w grupie NIVO-CT i 14% w ramieniu GC). Tym samym badanie CheckMate 901 nie obejmowało pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Uznać więc można, że charakterystyka populacji badania CheckMate 901 nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni w ramach proponowanego programu lekowego. Aktualnie w ramach PL B.141FM z rozpoznaniem ICD-10: C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) leczonych jest ok 176 tys. pacjentów (dane za 2024 r., bez wyszczególnienia na substancje czynne i linie leczenia).

¹² W ramach publikacji analizie poddano wskaźniki cenzury w 3 badaniach dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z chemioterapią w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka urotelialnego (badanie IMvigor13 – atezolizumab; badanie KEYNOTE-361 – pembrolizumab; i badanie CheckMate901 – niwolumab). Wskaźniki cenzury obliczono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (KM). Gdy stwierdzono nadmierną cenzurę w grupie kontrolnej badań otwartych, hipotezą było, że pacjenci o lepszych wynikach mogą rezygnować z udziału w poszukiwaniu alternatywnych metod leczenia; przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przyjęto, że ich przeżycie jest podobne do przeżycia najdłużej żyjących pacjentów w grupie kontrolnej. Efekty leczenia krzywych KM skorygowanych o cenzurę obliczono przy użyciu dwustronnego testu log-rank.

- Dawkowanie niwolumabu w badaniu CheckMate 901 nie pokrywa się w pełni z zapisami proponowanego programu lekowego i ChPL Opdivo. Zgodnie z zapisami PL początkowa dawka niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną wynosi 360 mg co 3 tygodnie, przez 6 cykli a następnie 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. W badaniu CheckMate 901 po ostatniej dawce terapii skojarzonej niwolumab podawany był tylko w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Tym samym w badaniu i samych wynikach nie uwzględniono pacjentów, którzy przyjmowaliby niwolumab w niższej dawce tj.: 240 mg co 2 tygodnie. Jednak jak wskazano w CHPL Opdivo: *Na podstawie modelowania zależności między skutecznością i bezpieczeństwem a dawką i narażeniem, nie ma istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między niwolumabem w dawce 240 mg podawanym co 2 tygodnie lub w dawce 3 mg/kg mc. podawanym co 2 tygodnie.*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie CheckMate 901

Mediana okresu obserwacji 33,4 mies. (zakres: 7,4; 62,4 mies.).

Przeżycie całkowite (OS)

Po okresie obserwacji 33,4 mies. wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) o 22%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w grupie NIVO-CT wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – przeżycie całkowite (OS), źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
		NIVO-CT N=304	GC N=304		
Przeżycie całkowite (OS)	33,4 mies.	21,7 [18,6; 26,4]	18,9 [14,7; 22,4]	0,78 [0,63; 0,96]	0,02

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; HR – iloraz hazardu (ang. hazard ratio); N – liczebność osób ogółem w grupie, NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Przeżycie całkowite – ocena po 12. i 24. mies.

Po okresie obserwacji 33,4 mies. nie odnotowano IS różnic między badanymi grupami w zakresie odsetków chorych przeżywających po 12 oraz po 24 mies. Odsetek pacjentów przeżywający po 12. i 24. mies. był nominalnie wyższy w grupie chorych stosujących NIVO-CT.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – przeżycie całkowite (OS) po 12. i 24 mies., źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	NIVO-CT N = 304	GC N=304	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
	n (%)*	n (%)*					
OS po 12 mies.	213 (70)	191 (63)	1,38 [0,99; 1,94]	ns	0,07 [-0,003; 0,15]	ns	na
OS po 24 mies.	143 (47)	124 (41)	1,29 [0,94; 1,78]	ns	0,06 [-0,02; 0,14]	ns	na

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie odsetków podanych w publikacji

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; N – liczebność osób ogółem w grupie, n – liczba zdarzeń; na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak

istotności statystycznej (ang. non-significant); NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena BICR¹³ i w ocenie badacza

Po okresie obserwacji 33,4 mies. w ocenie BICR wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż u pacjentów leczonych chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną). W grupie pacjentów NIVO-CT odnotowano niższe ryzyko progresji choroby o 28% w porównaniu do grupy GC (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001).

W ocenie badacza analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych NIVO-CT w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią GC – ryzyko progresji choroby było niższe o 30% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05).

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	p
	NIVO-CT N=304	GC N=304		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena BICR	7,9 [7,6; 9,5]	7,6 [6,1; 7,8]	0,72 [0,59; 0,88]	0,001
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena badacza	7,9 [7,7; 9,5]	7,6 [6,3; 7,8]	0,70 [0,57; 0,85]	<0,05

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; HR – iloraz hazardu (ang. hazard ratio); N – liczebność osób ogółem w grupie, NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną;

Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - % chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby

Po okresie obserwacji 33,4 mies. istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies. jak i po 24 mies. w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię (GC).

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 12. i 24 mies., źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	NIVO-CT N = 304	GC N=304	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
	n (%)*	n (%)*					
PFS po 12 mies.	104 (34)	66 (22)	1,88 [1,31; 2,69]	0,0006	0,13 [0,05; 0,20]	0,0005	8 [6; 19]
PFS po 24 mies.	71 (23)	29 (10)	2,89 [1,81; 4,60]	<0,00001	0,14 [0,08; 0,20]	<0,00001	8 [6; 13]

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie odsetków podanych w publikacji

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; N – liczebność osób ogółem w grupie, n – liczba zdarzeń; NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Ocena jakości życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 901 mierzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30. Dodatkowo oceniano również jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-VAS) (szczegółowy opis skali znajduje się w rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA). W analizie uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną z 15 domen/skali na początku badania i mieli co najmniej jedną ocenę podczas wizyt kontrolnych w oparciu o EORTC QLQ-C30. Wyniki przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych. W żadnym z ramion nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w czasie w zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia (GHS, ang. global health status) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz w zakresie średniej zmiany oceny EQ-VAS.

¹³ ocena w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (ang. blinded independent central review, BICR)

Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L – wyniki dodatkowe na podstawie abstraktu konferencyjnego Bedke 2024

Wyniki przedstawiono dla mediany okresu obserwacji 33,4 mies w której uwzględniono wyniki dla 276 pacjentów w grupie NIVO+GC i 248 w grupie GC. Pacjenci wypełniali kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w 1., 4., 10., 12. i 16. tygodniu (oba ramiona) oraz w 20., 24. i później co 12 tygodni (jedynie ramię NIVO-CT).

Wyniki dotyczące średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w ciągu 16 tygodni leczenia oraz ocena średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – ocena jakości życia – średnia zmiana do 16. tygodnia vs base line, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	NIVO-CT	GC	LS MD [95%CI]
	LS* średnia [95% CI]	LS* średnia [95% CI]	
EORTC QLQ-30			
ogólny stan zdrowia	-0,47 [-2,46; 1,53]	0,06 [-2,06; 2,18]	-0,53 [-3,05; 2,00]
funkcjonowanie fizyczne	-2,50 [-4,45; -0,54]	4,26 [-6,34; -2,19]	1,77 [-0,71; 4,24]
funkcjonowanie w rolach	-3,78 [-6,59; -0,97]	-4,53 [-7,46; -1,59]	0,75 [-2,80; 4,30]
zmęczenie	4,67 [2,26; 7,08]	5,57 [3,04; 8,10]	-0,90 [-3,94; 2,13]
EQ-5D-5L			
EQ-VAS	1,18 [-0,64; 2,99]	0,95 [-0,95; 2,86]	0,22 [-2,05; 2,49]

* W analizie wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów (ang. least square, LS) w celu oszacowania różnic w średnich zmianach od początku leczenia do 16. tygodnia.

GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną;

Pozostałe, eksploracyjne punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie – ocena BICR i ocena badacza

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. w ocenie BICR częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie były IS większe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC. Natomiast w zakresie oceny badacza u pacjentów NIVO-CT IS częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz częściowa odpowiedź na leczenie.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności: NIVO-CT vs GC, badanie CheckMate 901 – odpowiedź na leczenie – ocena BICR i w ocenie badacza, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	NIVO-CT N = 304	GC N=304	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena BICR							
ORR	175 (58)	131 (43)	1,79 [1,30; 2,47]	0,0004	0,14 [0,07; 0,22]	0,003	7 [5; 16]
CR	66 (22)	36 (12)	2,06 [1,33; 3,21]	0,001	0,10 [0,04; 0,16]	0,001	11 [7; 26]
PR	109 (36)	95 (31)	1,23 [0,88; 1,72]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na
SD	77 (25)	86 (28)	0,86 [0,60; 1,23]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
PD	29 (10)	39 (13)	0,72 [0,43; 1,19]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Ocena badacza							
ORR	180 (59)	133 (44)	1,87 [1,35; 2,58]	0,0001	0,15 [0,08; 0,23]	0,0001	7 [5; 14]
CR	41 (14)	23 (8)	1,90 [1,11; 3,26]	0,02	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	17 [10; 94]
PR	139 (46)	110 (36)	1,49 [1,07; 2,06]	0,02	0,10 [0,02; 0,17]	0,02	11 [6; 57]
SD	77 (25)	91 (30)	0,79 [0,56; 1,13]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
PD	23 (8)	28 (9)	0,81 [0,45; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; N – liczebność osób ogółem w grupie, n – liczba zdarzeń; na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; PD - choroba progresywna; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna;

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – ocena BICR i ocena badacza

Zgodnie z oceną BICR oraz oceną badacza mediana czasu do uzyskania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 mies. w obu badanych grupach. Natomiast mediana czasu trwania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie była nominalnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych NIVO-CT w porównaniu z grupą stosującą GC.

Tabela 23 Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – ocena BICR i ocena badacza, badanie CheckMate 901, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy		N _{NIVO-CT}	N _{GC}	NIVO-CT mies., mediana [IQR]	GC mies., mediana [IQR]
Ocena BICR					
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie	Czas do uzyskania ORR	175	131	2,1 [2,0; 2,3]	2,1 [2,0; 2,2]
	Czas do uzyskania CR	66	36	2,1 [1,9; 2,2]	2,1 [1,9; 2,2]
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania ORR	175	131	9,5 [7,6; 15,1]	7,3 [5,7; 8,9]
	Czas trwania CR	66	36	37,1 [18,1; NE]	13,2 [7,3; 18,4]
Ocena badacza					
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie	Czas do uzyskania ORR	180	133	2,1 [2,0; 2,3]	2,1 [2,0; 2,2]
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania ORR			9,4 [7,5; 13,3]	7,7 [6,1; 9,5]

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range); ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; NE – nie osiągnięto

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawiono zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, które zgłoszono u co najmniej 10% pacjentów w obu badanych grupach badania CheckMate 901.

Zdarzenia niepożądane (AEs) – okres obserwacji 33,4 mies.

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24 Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane ogólnie, badanie CheckMate 901, źródło: AKL wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane ogólnie	NIVO-CT (N=304)	GC (N=288)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
	n* (%)	n* (%)					
zdarzenia niepożądane	303 (100)	284 (99)	4,27 [0,47; 38,41]	ns	0,01 [-0,004; 0,03]	ns	na
zdarzenia niepożądane ≥ 3 .	233 (77)	195 (68)	1,57 [1,09; 2,25]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	11 [6; 57]
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	296 (97)	267 (93)	2,91 [1,27; 6,68]	0,01	0,05 [0,01; 0,08]	0,009	21 [12; 86]
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 .	188 (62)	149 (52)	1,51 [1,09; 2,10]	0,01	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	9 [5; 46]

Zdarzenie niepożądane ogólnie	NIVO-CT (N=304)	GC (N=288)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
	n* (%)	n* (%)					
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	64 (21)	50 (17)	1,27 [0,84; 1,91]	ns	0,04 [-0,03; 0,10]	ns	na
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia	34 (11)	22 (8)	1,52 [0,87; 2,67]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym**	89 (29)	2 (1)	59,20 [14,42; 243,07]	<0,01	0,29 [0,23; 0,34]	<0,01	3 [2; 4]
zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym** ≥ 3 .	20 (7)	0 (0)	41,58 [2,50; 690,71]	0,009	0,07 [0,04; 0,09]	<0,001	15 [10; 26]

*liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane obliczone przez wnioskodawcę na podstawie odsetków podanych w publikacji;

**zdarzenia o podłożu immunologicznym zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane zgodne z mechanizmem lub składnikiem o podłożu immunologicznym, w przypadku których wykluczono przyczynę niezapalną (np. infekcja lub nowotwór) oraz włączono leczenie immunomodulujące; *w każdej grupie wystąpiło jedno zdarzenie stopnia 5 (posocznica w grupie leczonej NIVO-CT oraz ostre uszkodzenie nerek w grupie otrzymującej GC)

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; NNH – liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: anemia, zmniejszony apetyt, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba białych krwinek, świąd, wysypka, niedoczynność tarczycy. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem.

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia IS częściej w grupie pacjentów stosujących NIVO-CT odnotowano występowanie zmniejszonej liczby białych krwinek. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem ≥ 3 .

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Analiza bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia, badanie CheckMate 901, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	NIVO-CT N=304	GC N=288	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
	n (%)	n (%)					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
anemia	174 (57)	137 (48)	1,48 [1,07; 2,04]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	10 [5; 60]
nudności	142 (47)	138 (48)	0,95 [0,69; 1,32]	ns	-0,01 [0,09; 0,07]	ns	na
neutropenia	93 (31)	86 (30)	1,04 [0,73; 1,47]	ns	0,01 [-0,07; 0,08]	ns	na
zmniejszona liczba neutrofili	75 (25)	60 (21)	1,24 [0,85; 1,83]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
zmęczenie	74 (24)/	69 (24)	1,02 [0,70; 1,49]	ns	0,004 [-0,07; 0,07]	ns	na
zmniejszony apetyt	68 (22)	45 (16)	1,56 [1,03; 2,36]	0,04	0,07 [0,005; 0,13]	0,04	14 [7; 219]
zmniejszona liczba płytek krwi	66 (22)	43 (15)	1,58 [1,03; 2,41]	0,03	0,07 [0,01; 0,13]	0,03	14 [7; 171]
zmniejszona liczba białych krwinek	64 (21)	40 (14)	1,65 [1,07; 2,55]	0,02	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	13 [7; 92]
wymioty	55 (18)	48 (17)	1,10 [0,72; 1,69]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
astenia	47 (15)	46 (16)	0,96 [0,62; 1,50]	ns	-0,01 [-0,06; 0,05]	ns	na
trombocytopenia	45 (15)	35 (12)	1,26 [0,78; 202]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
świąd	44 (14)	8 (3)	5,92 [2,74; 12,82]	<0,001	0,12 [0,07; 0,16]	<0,001	8 [6; 13]

Punkt końcowy	NIVO-CT N=304	GC N=288	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
	n (%)	n (%)					
zaparcia	44 (14)	40 (14)	1,05 [0,66; 1,67]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
wysypka	41 (13)	10 (4)	4,33 [2,13; 8,83]	<0,001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,001	9 [6; 17]
biegunka	40 (13)	25 (9)	1,59 [0,94; 2,70]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
niedoczynność tarczycy	40 (13)	0 (0)	88,35 [5,41; 1443,97]	0,002	0,13 [0,09; 0,17]	<0,001	7 [5; 10]
zwiększona kreatynina we krwi	39 (13)	35 (12)	1,06 [0,65; 1,73]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
leukopenia	38 (13)	33 (11)	1,10 [0,67; 1,81]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3							
anemia	67 (22)	51 (18)	1,31 [0,88; 1,97]	ns	0,04 [-0,02; 0,11]	ns	na
neutropenia	57 (19)	44 (15)	1,28 [0,83; 1,97]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
zmniejszona liczba neutrofili	44 (14)	32 (11)	1,35 [0,83; 2,20]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
zmniejszona liczba białych krwinek	30 (10)	11 (4)	2,76 [1,35; 5,61]	0,005	0,06 [0,02; 0,10]	0,003	16 [9; 49]

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; NNH – liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa (źródło: publikacja główna do badania CheckMate 901, rekomendacja PBAC 2024 – dane nieprzedstawione w AKL wnioskodawcy

Działania niepożądane dowolnej przyczyny wystąpiły u 99,7% pacjentów w grupie leczenia skojarzonego niwolumabem i u 98,6% pacjentów w grupie leczenia gemcytabiną i cisplatyną; działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 76,6% i 67,7% pacjentów.

Działania niepożądane dowolnego stopnia, które zostały uznane za związane z leczeniem, wystąpiły u 97,4% pacjentów w grupie leczenia skojarzonego niwolumabem i u 92,7% pacjentów w grupie leczenia gemcytabiną i cisplatyną; odpowiednie odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego wyniosły 61,8% i 51,7%. Działania niepożądane stopnia 5 związane z leczeniem (sepsa) wystąpiły u 1 pacjenta w grupie leczenia skojarzonego niwolumabem i u 1 pacjenta (ostre uszkodzenie nerek) w grupie leczenia gemcytabiną i cisplatyną. U większej liczby pacjentów w grupie NIVO+CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły ciężkie działania niepożądane (odpowiednio 72,4% i 64,9%), poważne zdarzenia niepożądane (SAE) (odpowiednio 46,7% i 36,5%) i ciężkie SAE (odpowiednio 37,2% i 27,4%).

Analiza post-hoc – abstrakt Galsky 2024

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono wyniki analizy post hoc zaprezentowane w ramach abstraktu konferencyjnego Galsky 2024.

Spośród 608 pacjentów poddanych randomizacji, 102 (16,8%) osiągnęło CR. Ponieważ pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym obejmującym tylko węzły chłonne (ang. lymph node-only metastatic urothelial carcinoma, LN-only mUC) stanowili dominującą grupę przeprowadzono analizę post-hoc tej subpopulacji (NIVO-CT – 54 pacjentów, GC – 56 pacjentów). U tych pacjentów wskaźnik ORR i CR wynosił 81,5% (95% CI: 68,6-90,7) i 63,0% w porównaniu z 64,3% (95% CI: 50,4-76,6%) i 33,9% odpowiednio dla NIVO+GC i GC.

Mediana OS u pacjentów z rozpoznaniem obejmującym tylko węzły chłonne wynosiła 46,3 (95% CI: 24,0-NE) mies. w grupie otrzymującej NIVO+GC w porównaniu z 24,9 (95% CI: 21,4-29,9) w grupie otrzymującej GC (HR = 0,58, 95% CI: 0,34-1,00). Mediana PFS wynosiła 30,5 mies. (95% CI: 9,6-NE) w grupie otrzymującej NIVO+GC w porównaniu z 8,8 (95% CI: 7,5-10,9) mies. w grupie otrzymującej GC (HR=0,38, 95% CI: 0,22-0,66).

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

FDA, EMA, URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dot. stosowania ocenianej interwencji.

VigiAcces (WHO-UMC 2024)

Wnioskodawca przedstawił zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie VigiAccess (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26 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
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 486
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 564
Choroby nowotworowe	12 418
Zaburzenia układu nerwowego	9 159
Ciąża, poród 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

ChPL Opdivo

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1572), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczolakoraka żołądka, lub gruczolakoraka przełyku, OSCC lub raka urotelialnego, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (51%), uczucie zmęczenia (41%), neuropatia

obwodowa (34%), zmniejszenie łaknienia (32%), zaparcie (31%), biegunka (30%), wymioty (26%), zapalenie jamy ustnej (19%), ból brzucha (19%), wysypka (19%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (17%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (13%), kaszel (12%), świąd (11%) i hipoalbuminemia (10%).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 901, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC). Do analizy włączono również przeglądy systematyczne: Di Civita 2024, Monteiro 2024 i Maiorano 2024.

Analiza skuteczności

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Po okresie obserwacji 33,4 mies. wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) o 22%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w grupie NIVO-CT wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC. Po okresie obserwacji 33,4 mies. nie odnotowano IS różnic między badanymi grupami w zakresie odsetków chorych przeżywających po 12 oraz po 24 mies. Odsetek pacjentów przeżywający po 12. i 24. mies. był nominalnie wyższy w grupie chorych stosujących NIVO-CT.

Po okresie obserwacji 33,4 mies. w ocenie BICR wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż u pacjentów leczonych chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną). W grupie pacjentów NIVO-CT odnotowano niższe ryzyko progresji choroby o 28% w porównaniu do grupy GC (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001). W ocenie badacza analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych NIVO-CT w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią GC – ryzyko progresji choroby było niższe o 30% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05). Po okresie obserwacji 33,4 mies. istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies. jak i po 24 mies. w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię (GC).

Ocena jakości życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 901 mierzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30. Dodatkowo oceniano również jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-VAS). W żadnym z ramion nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w czasie w zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia (GHS, ang. global health status) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz w zakresie średniej zmiany oceny EQ-VAS. Wyniki dotyczące średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w ciągu 16 tygodni leczenia oraz ocena średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami badania CheckMate 901.

Pozostałe punkty końcowe

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. w ocenie BICR częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) były IS większe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC. Natomiast w zakresie oceny badacza u pacjentów NIVO-CT IS częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR). Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych (tj.: choroby stabilnej (SD) i choroby progresyjnej (PD)).

Analiza bezpieczeństwa

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: anemia, zmniejszony apetyt, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba białych krwinek, świąd, wysypka, niedoczynność tarczycy. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem.

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia IS częściej w grupie pacjentów stosujących NIVO-CT odnotowano występowanie zmniejszonej liczby białych krwinek. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem ≥ 3 .

Badania wtórne

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: Monteiro 2024, Di Civita 2024 oraz Maiorano 2024.

Celem przeglądu systematycznego Monteiro 2024 była ocena potencjalnych korzyści z terapii skojarzonych (immunoterapii (ICI) skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie lub z innym lekiem ICI w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (ang. metastatic urothelial carcinoma, mUC) oraz określenia optymalnych opcji terapeutycznych. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym badanie CheckMate 901. W ramach przeglądu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii w porównaniu do chemioterapii w zakresie PFS i OS. Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

W ramach przeglądu systematycznego Di Civita 2024 przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę *na podstawie indywidualnych danych pacjentów (ang. individual patient data, IPD) z badań klinicznych III fazy porównujących terapie oparte na inhibitorach punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors, ICI) (w połączeniu z chemioterapią opartą na platynach lub enfortumabem wedotyny) i standard opieki (ang. the standard of care, SoC) jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym*. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym badanie CheckMate 901. W ramach przeglądu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii w porównaniu do chemioterapii w zakresie PFS i OS. Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Celem publikacji Maiorano 2024 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej w celu oceny PD-L1 na wskaźniki odpowiedzi na leczenie i przeżycie całkowite u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych inhibitorami punktu kontrolnego. Do przeglądu włączono 14 badań (w tym badanie CheckMate 901). W ramach przeglądu wykazano, iż ryzyko zgonu było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC bez względu na ekspresję PD-L1 (brak IS). Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak badań odzwierciedlających w pełni praktykę kliniczną w Polsce, zgodnie z którą pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogą otrzymać terapię podtrzymującą awelumabem. W badaniu CheckMate 901 tylko niewielki odsetek pacjentów przyjmował awelumab po przerwaniu lub ukończeniu leczenia oraz przed progresją choroby. Ponadto, na co zwrócił uwagę G-BA w rekomendacji refundacyjnej dla Opdivo, projekt badania CheckMate 901 wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego. Należy uznać, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą ze schematem zawierającym awelumab i na tej podstawie nie można wnioskować o dodatkowej korzyści.

Dodatkowym ograniczeniem analizy klinicznej stanowi fakt, iż badanie CheckMate 901 nie obejmowało pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Uznać więc można, że charakterystyka populacji badania CheckMate 901 nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni w ramach proponowanego programu lekowego w zakresie powyższego wskazania.

Nie odnaleziono również badań raportujących dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję, tj. niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) porównano z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, przyjęto, iż wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim).

Dyskontowanie

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

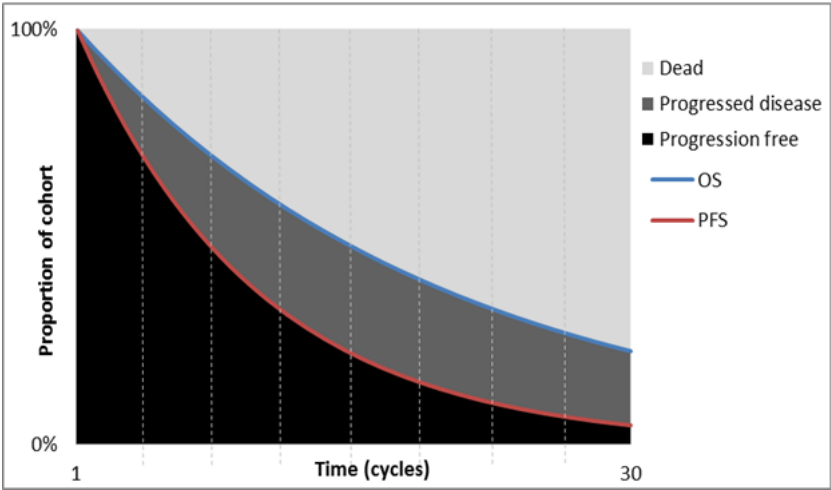
Model

W analizie wykorzystano model globalny zaimplementowany w programie MS Excel, w którym wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model, PSM). Model zaadaptowano do warunków polskich. Struktura modelu składa się z 3 stanów zdrowia: wolny od progresji (ang. progression-free, PF), progresja choroby (ang. progressed disease, PD) i zgon, które odpowiadają pierwszorzędownym i drugorzędownym punktom końcowym badania CheckMate 901. *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.*

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 czasem trwania leczenia określonym w projekcie programu lekowego.

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

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – źródło: AE wnioskodawcy; dead – zgon; progressed disease – progresja choroby; progression free – bez progresji choroby; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania CheckMate 901. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Tabela 27 Charakterystyka wyjściowa pacjentów na podstawie badania CheckMate 901.

Charakterystyka	NIVO-CT (N=304)	GC (N=304)
Wiek, lata, ()	63,7	64,3
Mężczyźni, %	77,6	77,0
Masa ciała, kg	72,80	
Powierzchnia masy ciała, m ²	1,89*	
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 (%)		
<1%	192 (63,2)	195 (64,1)
≥1%	112 (36,8)	109 (35,9)

* oszacowania własne wnioskodawcy na podstawie formuły Gehana i Georga, WPR 2024, CheckMate 901

Przeżycie

Model oparto na wynikach badania klinicznego CheckMate 901 dotyczących skuteczności (OS i PFS) i bezpieczeństwa NIVO-CT i GC oraz badania JAVELIN Bladder 100 dla terapii podtrzymującej awelumabem. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania. Modelowanie przeżycia przeprowadzono przy użyciu pakietu FlexSurv w R, zgodnie z koncepcją NICE DSU 2013.

Na podstawie oceny kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej wybrano najlepsze dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych parametrów

- krzywa OS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT i GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami,
- krzywa PFS z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT i GC: krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami.

Z uwagi na podobieństwo ramienia GC w badaniu CheckMate 901 i ramienia chemioterapii (stosowanej przed włączeniem do badania) w badaniu JAVELIN Bladder 100 wykorzystano współczynniki ryzyka bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023) do skorygowania krzywych GC z badania CheckMate 901. Aby uzyskać PFS dla GC+AVE, dostosowano przeżycie w ramieniu GC po zakończeniu terapii GC i zalecanego okresu bez leczenia za pomocą HR z badania JAVELIN Bladder 100, natomiast w przypadku OS, HR z badania JAVELIN Bladder 100 zastosowano do odsetka pacjentów, którzy byli w stanie PF w ramieniu GC w CheckMate 901. Dla pacjentów, u których doszło do progresji w ramieniu GC, OS nie zostało skorygowane.

Szczegółowy opis sposobu modelowania oraz funkcji wykorzystanych w modelu przedstawiono w rozdz. 5 AE.

Leczenie po progresji choroby

Na podstawie badania CheckMate 901/JAVELIN Bladder 100 obliczono, że odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie wyniósł 40,1% w grupie NIVO-CT, 46,7% w grupie GC, 52,9% w grupie GC-AVE. Wnioskodawca przyjął, że ci pacjenci otrzymają dalszą przeciwnowotworową terapię systemową (refundowaną w Polsce) w 2. linii.

Tabela 28. Terapie stosowane w 2. linii leczenia, źródło: AE Wnioskodawcy

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

Dawkowanie

W modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL i badaniem CheckMate 901 (360 mg NIVO podawanego dożylnie w skojarzeniu z cisplatyną (70 mg/m²) i gemcytabiną (1000 mg/m² 1. i 8. dnia) co 3 tyg. aż do 6 cykli, a następnie NIVO w monoterapii podawany dożylnie w dawce 240 mg co 2 tyg. lub w dawce 480 mg co 4 tyg.). Dawkowanie cisplatyny i gemcytabiny w ramieniu chemioterapii przyjęto analogicznie jak w ramieniu interwencji, a awelumabu w ramach terapii podtrzymującej zgodnie z ChPL Bavencio: 800 mg awelumabu podawane dożylnie co 2 tyg.

Przyjęto średnią liczbę dawek bezpośrednio z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT i GC oraz uwzględniono trzytygodniową przerwę między częścią I (terapia skojarzona), a częścią II (monoterapia NIVO), zgodnie z projektem badania. Dla awelumabu wykorzystano krzywą DoT Kaplana-Meiera awelumabu i jej ekstrapolację na podstawie dokumentacji przedłożonej w ramach oceny technologii medycznych (HTA) w Norwegii (średni DoT z pięcioletnim ograniczeniem leczenia). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Średnia liczba dawek lub czas trwania leczenia zastosowane w analizie podstawowej, źródło: AE Wnioskodawcy

Ramię leczenia	Średnia liczba dawek / czas trwania leczenia (tygodnie)	Źródło
NIVO-CT		CheckMate 901
GC		CheckMate 901
GC+AVE	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

Dawkowanie leków stosowanych po progresji choroby przedstawiono w tabeli poniżej. *Założono, że czas trwania wszystkich kolejnych terapii wynosi 2,54 miesiąca w oparciu o ważony czas leczenia z badania KEYNOTE-045.*

Tabela 30. Dawkowanie leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego, źródło: AE Wnioskodawcy

Lek	Dawka	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Czas trwania, mies.	Źródło
enfortumab vedotyny	1,25 mg/kg	4	3	2,54	ChPL Padcev
karboplatyna	470 mg	4	1	2,54	Model globalny
cisplatyna	70 mg/m ²	4	1	2,54	
gemcytabina	1000 mg/m ²	4	3	2,54	
paklitaksel	175 mg/m ²	3	1	2,54	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia,

Koszty nabycia leku

Proponowane ceny zbytu netto leku Opdivo wraz z cenami urzędowymi oraz hurtowymi przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ. Wnioskodawca zaproponował RSS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wnioskowane ceny leku Opdivo

Zawartość opakowania	CZN [PLN]	UCZ* [PLN]	CHB** [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	WR [PLN]
Ceny bez RSS						
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 708,87	2 708,87	0,00	2 708,87
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 772,19	6 772,19	0,00	6 772,19
Ceny z RSS						
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml						
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml						

* VAT 8%

** marża hurtowa 6%

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WR – wysokość refundacji.

Koszty zakupu pozostałych leków

Poniżej przedstawiono dane dotyczące kosztów za mg leków uwzględnionych w modelu.

Tabela 32. Koszty zakupu leków, źródło: AE Wnioskodawcy

Lek	Koszt na mg – analiza z RSS, PLN/mg	Koszt na mg – analiza bez RSS, PLN/mg	Źródło
niwolumab		67,72	dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ
gemcytabina	0,06	0,09	średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2024 r.; Komunikat
cisplatyna	0,59	0,74*	
awelumab	12,50	18,66	

Lek	Koszt na mg – analiza z RSS, PLN/mg	Koszt na mg – analiza bez RSS, PLN/mg	Źródło
karboplatyna	0,24	0,29*	DGL) oraz Obwieszczenia MZ ; koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z przetargów (Przetarg AVE, Przetarg EV) oraz Obwieszczenia MZ
paklitaksel	0,38	0,60	
enfortumab wedotyny	159,89	161,02	

* w ramach przekazanych uzupełnień, zaktualizowano koszty leków na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL, zmianie uległ koszt cisplatyny i karboplatyny (na 0,66 PLN i 0,31 PLN) w wariantcie bez RSS, oraz koszty gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, paklitakselu (na odpowiednio 0,07 PLN, 0,63 PLN, 0,25 PLN, 0,39 PLN) w wariantcie z RSS. Z uwagi na pomijalny wpływ powyższych kosztów na wyniki, odstąpiono od aktualizacji analiz w całości.

* w analizach podano błędną wartość (zł)

Pozostałe koszty

W tabeli poniżej zestawiono rodzaje i źródła kosztów uwzględnionych w modelu. 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).*

Tabela 33. Pozostałe koszty, źródło: AE Wnioskodawcy

Świadczenie		Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Koszty jednostkowe podania leków			
podanie leków dożylnych w ramach PL	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Zarządzenie Nr 76/2024/DGL z dnia 2.08.2024 r. oraz Zarządzenie Nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 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)	836,18*
podanie leków dożylnych w ramach chemioterapii	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków		665,34**
Koszty monitorowania leczenia			
niwolumab, awelumab i enfortumab wedotyny	Diagnostyka w programie B.141.FM – 1 rok terapii	Zarządzenie Nr 76/2024/DGL z dnia 2.08.2024 r. oraz Zarządzenie Nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 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)	3 514,94 / rok
	Diagnostyka w programie B.141.FM – 2 i kolejny rok terapii		2 464,99 / rok
leki stosowane w ramach chemioterapii	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii		1 380,66 (trzykrotne rozliczenie^#)
			920,44 (dwukrotne rozliczenie^^#)
Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)			
koszt opieki końca życia		AE Opdivo 2022	9 988,93

*wycena punktowa x 1,72 PLN/pkt (program lekowy)

**wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (chemioterapia)

^ dla 15-tygodniowej terapii w pierwszej linii (GC)

^^ dla 11 tygodniowej terapii (chemioterapia drugiej linii)

wycena punktowa x 1,70 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach)

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca w analizie uwzględnił zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3, 4 lub 5, które wystąpiły u ≥2% pacjentów w ramieniu NIVO-CT lub GC badania CheckMate 901 lub w ramieniu GC+AVE (na podstawie badania JAVELIN Bladder 100. Koszt zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Częstość występowania uwzględnionych TRAE i ich koszty przedstawiono poniżej. Koszty

pojedynczych zdarzeń oszacowano uwzględniając wycenę punktową na podstawie odpowiedniego zarządzenia NFZ (szczegóły rozdz. 7.10.4 AE Wnioskodawcy).

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, 4 lub 5 uwzględnione w modelu – odsetki i koszty

TRAE	NIVO-CT	GC	GC+AVE	Koszt ((PLN/zdarzenie)
Zmęczenie			1,7%	75,15
Wymioty			1,2%	75,15
Anemia			4,1%	9 764,64
Zmniejszenie liczby limfocytów			0,0%	9 764,64
Neutropenia			0,0%	9 764,64
Leukopenia			0,0%	9 764,64
Trombocytopenia			0,0%	9 764,64
Podwyższona lipaza			0,0%	9 190,80
Zmniejszona liczba neutrofilii			0,0%	9 764,64
Zmniejszona liczba płytek krwi			0,0%	9 764,64
Zmniejszona liczba leukocytów			0,0%	9 764,64
Zwiększenie ALT/AST			0,0%	8 473,20
Zakażenie układu moczowego			4,4%	2 607,28

AST - transaminaza asparaginianowa; ALT - transaminaza alaninowa/aminotransferaza alaninowa

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej przyjęto całkowite wartości użyteczności według stanu zdrowia z badania CheckMate 901 zmapowane przy użyciu algorytmu EEPRU. W przypadku GC+AVE wartości użyteczności przyjęto analogicznie jak w ramieniu NIVO-CT. Uwzględniono również utraty użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wartości użyteczności zestawiono w tabeli poniżej. Utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 7.7 AE Wnioskodawcy.

Tabela 35. Całkowite użyteczności stanu zdrowia na podstawie progresji, źródło: AE wnioskodawcy

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w miejsce chemioterapii opartej na gemcytabinie w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem jest . Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość

parametru ICUR wyniosła [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 677 066 PLN/QALY. Oszacowana wartość ICUR (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	NIVO-CT	GC ± AVE	NIVO-CT	GC ± AVE
	bez RSS		Z RSS	
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
Efekt [QALY]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
ICUR [PLN/QALY]	677 066		[REDAKTOWANE]	

GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- komparator (porównanie z GC);
- rozkład PFS dla NIVO-CT i GC – krzywa sklejana szans z 2 węzłami;
- czas trwania leczenia (NIVO-CT) – ±10%;
- czas trwania leczenia chemioterapią (GC+AVE) – w oparciu o minimalną / maksymalną liczbę dawek;
- czas trwania leczenia awelumabem (GC+AVE) – ±10%;
- czas trwania leczenia (NIVO-CT, GC+AVE) – krzywe Kaplana-Meiera dla DoT;
- powierzchnia ciała pacjentów – ±10%;
- masa ciała pacjentów – ±10%;
- brak uwzględnienia utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych;
- użyteczności stanów zdrowia – użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla leczenia;
- stopy dyskontowe – 0% koszty i efekty;
- czasu trwania leczenia dla poszczególnych terapii stosowanych w drugiej linii leczenia;
- horyzontu czasowego (20- i 15-letniego).

¹⁴ 217 641 zł/QALY

Największy wpływ na wyniki analizy z uwzględnieniem RSS mają parametry zakładające:

Największy wpływ na wyniki analizy w wariancie bez RSS mają parametry zakładające:

- przyjęcie czasu leczenia w obu ramionach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla DoT uzyskanych z odpowiednich badań – wzrost ICUR o 31%;
- wzrost o 10% średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT – wzrost ICUR o ok. 21%;
- przyjęcie krzywej sklejanej szans z 2 węzłami w celu oszacowania PFS dla NIVO-CT i GC – wzrost ICUR o 21%;
- spadek o 10% średniej liczby dawek w ramieniu NIVO-CT – spadek ICUR o ok. 21%;
- przyjęcie w ramieniu komparatora terapii GC zgodnie z badaniem klinicznym – spadek ICUR o 21%;
- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych - spadek ICUR o 15%.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 8.2 i 9.2 AE Wnioskodawcy, uzupełnieniach do analizy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest GC±AVE. Należy jednak zauważyć, że w AKL brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą NIVO-CT ze schematem zawierającym awelumab. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE/?	Według Wnioskodawcy: <i>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).</i> Jednakże zdaniem analityków AOTMiT biorąc pod uwagę złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%, przyjęty horyzont jest zbyt długi. W ramach analizy wrażliwości testowano jednak 15 i 20- letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE i uzupełnienia Wnioskodawcy):

- 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 ocenzurowane w momencie ostatniej oceny guza, która została przeprowadzona w dniu lub przed datą rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.
- 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.

Komentarz analityków AOTMiT: Według Wnioskodawcy: *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).* Zdaniem analityków AOTMiT biorąc pod uwagę złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%), przyjęty horyzont jest zbyt długi. W ramach analizy wrażliwości testowano 15 i 20- letni horyzont czasowy.

- 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.

Komentarz analityków AOTMiT: W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest GC±AVE. Należy jednak zauważyć, że w AKL brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą NIVO-CT ze schematem zawierającym awelumab. W ramach AKL nie uwzględniono wyników badania JAVELIN BLADDER 100 oceniającego stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże wyniki badania JAVELIN BLADDER 100 wykorzystano do modelowania danych dla terapii podtrzymującej awelumabem w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że: „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.

Pomimo powyższych, wnioskodawca poglądowo zestawiał wyniki badania CheckMate901 i JAVELIN BLADDER 100 w zakresie OS i PFS podkreślając, „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.

W związku z powyższym, nie jest uzasadnione wnioskowanie w analizie ekonomicznej, zakładające przewagę NIVO-CT nad AVE.

- *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.*
- *Ze względu na szacowany wiek chorych w modelu wynoszący 64 lata nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).*
- *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).*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- ograniczenia wskazane w AKL znajdują również zastosowanie w AE ze względu na oparcie modelowania na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE):

- *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. ± 10%).*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Wnioskodawca przyjął średnią liczbę dawek bezpośrednio z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT (5,17 dla leczenia skojarzonego i 7,06 dla monoterapii, z czego 4,46 dawki w I roku i 2,60 dawki w II roku) i GC (4,92). Z uwagi na to, że zgodnie z ChPL Opdivo we wnioskowanym wskazaniu *zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie przez 30 minut albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut*, w ciągu roku możliwe jest podanie 6 dawek NIVO-CT i 9 dawek NIVO. Przyjęcie niższej liczby dawek wpływa na obniżenie kosztów leczenia. Niemniej jednak liczby dawek z badania mogą być zbliżone do liczby dawek podawanych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Alternatywne wartości liczby dawek testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zidentyfikowano błąd w modelu Excel

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Podczas przeglądu wykryto nieoczekiwane zachowanie modelu, błędy implementacyjne i typograficzne. Sprawdzono poprawność obliczeń, odniesień oraz trafność przewidywanych wyników, a funkcję parametrów zweryfikowano poprzez analizę wrażliwości na wartości ekstremalne.

Walidacja zewnętrzna

Prognozy przeżycia modelu porównano z danymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych wykorzystywanych jako źródła danych.

Walidacja konwergencji

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych we wnioskowanej populacji i odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (Meng 2024, Rieger 2024, Xiang 2024). Dodatkowo w uzupełnieniach przedstawiono wyniki publikacji Lin 2024. W ocenie Wnioskodawcy *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.*

Tabela 38. Wyniki analiz ekonomicznych

Badanie / kraj	Typ analizy	Model	Porównywane interwencje	Horyzont	ICUR
Meng 2024 (Chiny)	kosztów- użyteczności	Markowa	NIVO-GC vs. GC	10 lat	\$133 526,46/ QALY.
Rieger 2024 (Niemcy, USA)		Markowa	NIVO-GC vs. GC±AV	30 lat	€87 340/QALY (USA:\$281 142/QALY
Xiang 2024 (Chiny, USA)		podzielonego przeżycia	NIVO-GC vs. GC	dożywotni	\$116 856/QALY w USA i \$51 997/ QALY
Lin 2024 (USA)		Markowa	NIVO-GC vs. GC	2 lata	\$ 217 527/QALY

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała ograniczenia, jednak zostały one zaadresowane w analizie wrażliwości. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w porównaniu z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii), w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w miejsce chemioterapii opartej na gemcytabinie w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem jest [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 677 066 PLN/QALY. Oszacowana wartość ICUR (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać przyjęty w analizie podstawowej 30-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%), przyjęty horyzont jest zbyt długi. Ponadto w ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla NIVO-CT jest GC±AVE. Należy jednak zauważyć, że w AKL brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą NIVO-CT z awelumabem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na fakt, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, przyjęto, że perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. *Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.*

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Opdivo nie podlega refundacji ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu a pacjenci są leczeni chemioterapią: gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE)¹⁵.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Opdivo ze środków publicznych w ramach w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano m.in. skrajne warianty liczebności populacji (min/max).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Celem określenia liczebności populacji docelowej, na podstawie liczby nowych przypadków chorych w wieku 15+¹⁶ na raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-68) w latach 1999-2019¹⁷ (KRN), wykonano prognozę liczby chorych na lata 2026-2027. Odsetek pacjentów z typem urotelialnym (94%)
Następnie, na podstawie klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM przyjęto, że nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny klasyfikowany jest łącznie jako IV stopień zaawansowania choroby. Odsetek pacjentów w stadium IV przyjęto na podstawie danych z rejestru SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) na poziomie 18,3%. Następnie oszacowano odsetek pacjentów przechodzących rocznie do stadium IV

¹⁵ *W praktyce ok. 10% pacjentów (zgodnie z danymi ekspertów) może mieć przeciwwskazania do terapii awelumabem*

¹⁶ brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+

¹⁷ wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19

(ważony odsetek chorych przechodzących bezpośrednio do stadium IV oddzielnie ze stadiów I, II i III), który wyniósł 16,9% (Stein 2001).

Koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy.

Wzrost kosztów związany z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu AE. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AWA. Biorąc pod uwagę uwzględnione stopniowe wchodzenie pacjentów do programu lekowego, na potrzeby analizy wpływu na budżet oszacowano średni koszt leczenia uwzględniony w Analizie ekonomicznej w przeliczeniu na 1 cykl uwzględniając schematy dawkowania leków.

Inne założenia

Założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do programu lekowego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Opdivo w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4 841*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* liczba chorych leczonych niwolumabem w II kwartale 2024 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo w wariancie z RSS w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi, natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. 31,0 mln w I roku i 62,0 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł] z perspektywy NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne			30 981 583**	61 943 587**

* koszty pozostałe obejmują: koszty zakupu leków (bez niwolumabu), podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, leczenia po progresji choroby, koszty opieki terminalnej

** koszty inkrementalne po uwzględnieniu aktualnych danych kosztowych zgodnie z uzupełnieniami przekazanymi przez Wnioskodawcę. Zgodnie z informacją przekazaną przez Wnioskodawcę: Wyniki obu analiz w wariantach 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.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane z różnych źródeł. Ponadto populacja przedstawiona w BIA ogranicza się jedynie do pacjentów zdiagnozowanych w danym roku, natomiast trzeba zauważyć, że kryteria włączenia do programu lekowego spełniać będą także pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach. Oszacowania Wnioskodawcy są ponadto [redacted] w porównaniu do oszacowań ekspertów ankietowanych przez Agencję. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Należy zauważyć, zgodnie z zapisami PL, leczenie niwolumabem jest ograniczone do 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE/?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy i uzupełnienia analiz):

Komentarz analityków AOTMiT: oszacowania populacji pacjentów leczonych Opdivo we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, przy założeniu, że niwolumab przejmie w I i II roku refundacji są w porównaniu do oszacowań przedstawionych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazali, że (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesław Bal), że liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, którzy wcześniej nie byli leczeni terapią ogólnoustrojową z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego wynosi 6000-7000 pacjentów, z czego spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego będzie 3000-4000 osób. Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w opinii ekspertów to ok. 1500-3600 pacjentów. Z drugiej strony biorąc pod uwagę dane NFZ (**Tabela 7**) w 2023 r. awelumab dostępny w ramach PL od listopada 2022 r. (stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny) otrzymało 285 pacjentów, natomiast w 2024 r. już 549 pacjentów (dane nie uległy jeszcze stabilizacji). Avelumab jest pierwszą terapią w ramach PL B.141.FM dostępną w pierwszej linii leczenia. Należy również zauważyć, że dalsze poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach programu lekowego B.141.FM spowoduje podział populacji między dostępne opcje leczenia i przesunięcie pacjentów leczonych w kolejnych liniach do pierwszej linii leczenia.

- *Prognozowane obciążenia budżetowe w ramach niniejszej analizy oszacowano z wykorzystaniem założeń i wyników analizy ekonomicznej.*

Komentarz analityków AOTMiT: W ramach analizy wpływu na budżet oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach

przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie będą również zasadne w ramach BIA.

- W analizie nie szacowano kosztów pośrednich - uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki końca życia.

Ograniczenia BIA według analityków Agencji:

- Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów nowozdiagnozowanych 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. W ramach wyjaśnień przekazanych przez Wnioskodawcę w uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych 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.
- Model BIA został przekazany AOTMiT dopiero na etapie uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, w związku z czym analitycy AOTMiT nie mieli możliwości sprawdzenia go i przetestowania, z uwagi na obciążenie pracą przy opracowywaniu AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę scenariuszy uwzględniającą alternatywne wartości w zakresie:

- komparatora (porównanie z GC - wariant spójny ze schematem badania CM 901 (S1);
- alternatywnego rozkładu PFS dla NIVO-CT i GC: krzywa sklejana szans z 2 węzłami (S2);
- czasu trwania leczenia (NIVO-CT): $\pm 10\%$ (S3a, S3b);
- czasu trwania leczenia chemioterapią (GC+AVE), (S4a, S4b);
- czas trwania leczenia (NIVO-CT, GC+AVE): krzywe Kaplana-Meiera dla DoT (S5)
- powierzchni ciała pacjentów / masy ciała pacjentów: $\pm 10\%$ (S6a, S6b);
- masy ciała pacjentów: $\pm 10\%$ (S7a, S7b).

Wyniki analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wskazują, że wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

W wariantcie bez RSS odnotowano wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej dla scenariusza 1., 3a., 4a. lub 5. wynoszący ok. 6%-40%, natomiast przy przyjęciu scenariusza 3b. i 4b. odnotowano spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 8%-16%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analiz wrażliwości BIA Wnioskodawcy – zmiana wydatków inkrementalnych.

			Wariant bez RSS					
					I rok, PLN	Zmiana, %	II rok, PLN	Zmiana, %
					30 981 583	-	61 943 587	-

			Wariant bez RSS					
					I rok, PLN	Zmiana, %	II rok, PLN	Zmiana, %
					20 754 653	-33,1%	43 076 513	-30,5%
					43 464 454	40,3%	83 448 032	34,7
					35 219 582	13,7%	86 946 470	40,4%
					31 045 843	0,2%	60 810 367	-1,8%
					34 800 314	12,3%	72 084 172	16,4%
					27 162 851	-12,3%	51 803 001	-16,4%
					33 034 930	6,6%	67 499 380	9,0%
					28 407 682	-8,3%	55 661 909	-10,1%
					32 753 631	5,7%	74 055 477	19,6%
					30 980 846	0,0%	61 943 228	0,0%
					30 982 319	0,0%	61 943 946	0,0%
					31 141 794	0,5%	62 261 544	0,5%
					30 821 371	-0,5%	61 625 629	-0,5%

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (rozdz. 4.4 i 5.4).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

W ramach obliczeń dodatkowych (własnych) analitycy AOTMiT oszacowali koszty leczenia 1 pacjenta / rok schematem NIVO-CT, przy założeniu, że pacjent otrzymuje liczbę dawek wskazaną w:

1. ChPL Opdivo: we wnioskowanym wskazaniu *zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie przez 30 minut albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut*. Przyjęto na potrzeby obliczeń, że w ciągu pierwszego roku możliwe jest podanie 6 dawek NIVO-CT i 9 dawek NIVO w monoterapii oraz 13 dawek NIVO w monoterapii w drugim roku leczenia (100% compliance, maksymalny czas leczenia NIVO zgodny z zapisami projektu PL=24 miesiące).
2. BIA Wnioskodawcy na podstawie średniej liczby dawek z badania CheckMate 901 dla NIVO-CT (5,17 dla leczenia skojarzonego i 4,46 dla monoterapii w pierwszym roku leczenia i 2,60 dawki w drugim roku).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. W oszacowaniach przyjęto koszty za mg substancji czynnych zgodnie z **Tabela 32** (cena z RSS dla niwolumabu i ceny z przetargów dla chemioterapii).

Tabela 43 Koszt leczenia 1 pacjenta / rok schematem NIVO-CT dla NFZ

Wariant	Źródło danych	Koszt PLN/ 1. rok leczenia	Koszt PLN/ 2. rok leczenia
1	ChPL Opdivo (100% compliance)		
2	BIA Wnioskodawcy (dane z badania)		

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Opdivo w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu w wariantie z RSS nastąpi [redacted], natomiast w wariantie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. 31,0 mln w I roku i 62,0 mln zł w II roku refundacji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] W wariantie bez RSS odnotowano wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej dla scenariusza 1., 3a., 4a. lub 5. wynoszący ok. 6%-40%, natomiast przy przyjęciu scenariusza 3b. i 4b. odnotowano spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 8%-16%.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów nowozdiagnozowanych w danym roku. Ponadto oszacowania populacji pacjentów leczonych Opdivo we wnioskowanym wskazaniu, przy założeniu, że niwolumab przejmie w I i II roku refundacji [redacted], są [redacted] w porównaniu do oszacowań przedstawionych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazali, że (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesław Bal), że liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w opinii ekspertów to ok. 1500-3600 pacjentów. Z drugiej strony biorąc pod uwagę dane NFZ w 2023 r. awelumab dostępny od listopada 2022 r. (stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny) otrzymało 285 pacjentów, natomiast w 2024 r. już 549 pacjentów (dane nie uległy jeszcze stabilizacji). Avelumab jest pierwszą terapią w ramach PL B.141.FM dostępną w pierwszej linii leczenia. Należy również zauważyć, że dalsze poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach programu lekowego B.141.FM spowoduje podział populacji między dostępne opcje leczenia i przesunięcie pacjentów leczonych w kolejnych liniach do pierwszej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, rzeczywisty wpływ na budżet może być [redacted] niż oszacowany.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego.

Dr n. med. Wiesław Bal zgłosił kilka uwag do zapisów programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44 Uwagi eksperta klinicznego do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi
Monitorowanie leczenia	<i>Zamiast wymieniania badań i odstępu ich wykonania – konieczny wpis: zgodnie z praktyką kliniczną lub w zależności od wskazań klinicznych.</i> <i>Po co chorym na nivolumabie badania co 4 tyg?</i> <i>Jeśli chory wypadnie z chemioterapii i pozostanie na nivolumabie w monoterapii to trzeba go będzie wołać przez 3 miesiąc co 2 tyg. na badania krwi? W trakcie chemioterapii i tak krew badamy przy każdym podaniu cytostatyku</i>
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Mierzenie parametrów OS i PFS to jest zadanie dla NFZ/MZ na podstawie z danych z SMPT. Wykreślenie zapisu no monitorowaniu działań niepożądanych Do usunięcia w szczególności: 3. 2 Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla nivolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 3) zdarzenia niepożądane;
Monitorowanie programu	Do wykreślenia zaznaczone na czerwono. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3;
Inne uwagi	Usunięcie punktów 3.1 oraz 3.3 z wyjątkiem zapisu o pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie enfortumabem wedotyny. Mierzenie parametrów OS, PFS, DFS to jest zadanie dla NFZ/MZ na podstawie z danych z SMPT. Brak załącznika - kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D-3L?

Uwagi analityków AOTMiT

Brak.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - www.tlv.se oraz <https://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Opdivo, urothelial cancer, first line. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną rekomendację australijską PBAC 2024, negatywną rekomendację szkocką SMC 2024 oraz niemiecką rekomendację G-BA 2024 (brak dodatkowej korzyści).

Według rekomendacji PBAC 2024 u części pacjentów zastosowanie niwolumabu (NIVO) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną zapewnia niewielką poprawę skuteczności w porównaniu z głównym komparatorem, tj. ze standardowym leczeniem (SoC) polegającym na stosowaniu chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (GC). Efektywność kosztowa będzie akceptowalna w przypadku obniżenia ceny oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka obejmującego stosowanie niwolumabu w pierwszej i dalszych liniach leczenia.

Według niemieckiej rekomendacji G-BA 2024 dodatkowa korzyść dla stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego nie została udowodniona ze względu na brak odpowiednich danych – ograniczenia metodologiczne badania CheckMate-901.

Negatywna rekomendacja SMC 2024 wynika z braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne wnioskowanej technologii

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024, IQWiG 2024 (Niemcy)	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego	Nie udowodniono dodatkowej korzyści dla stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do stosowania cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną, a następnie leczenia podtrzymującego awelumabem. Zgodnie z raportem IQWiG brak jest odpowiednich danych pozwalających na wykazanie dodatkowej korzyści. W oparciu o badanie CA209-901 (CheckMate-901) nie można dokonać takiej oceny, ponieważ projekt badania wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego.
SMS 2024 (Szkocja)	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego	Rekomendacja negatywna ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2024 (Australia)	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego	Rekomendacja pozytywna. U części pacjentów zastosowanie niwolumabu (NIVO) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną zapewnia niewielką poprawę skuteczności w porównaniu z głównym komparatorem, tj. ze standardowym leczeniem (SoC) polegającym na stosowaniu chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (GC). Efektywność kosztowa będzie akceptowalna w przypadku obniżenia ceny oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka obejmującego stosowanie niwolumabu w pierwszej i dalszych liniach leczenia. NIVO+GC charakteryzuje się wyższą skutecznością, ale mniejszym bezpieczeństwem niż GC (badanie CM-901). Dodatkowym komparatorem dla schematu NIVO+GC + terapia podtrzymująca NIVO jest schemat GC + terapia podtrzymująca awelumabem (AVEL), stosowany u pacjentów, u których nie nastąpiła progresja po chemioterapii GC. Brak jest wystarczających dowodów, że terapia podtrzymująca NIVO jest nie gorsza (non-inferiority) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa względem terapii podtrzymującej AVEL, u pacjentów u których nie doszło do progresji po zastosowaniu chemioterapii GC. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego są nieinformacyjne ze względu na heterogeniczność badań.

Skróty: AVEL – awelumab; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; GC – gemcytabina i cisplatyna; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NIVO – niwolumab; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC - Scottish Medicines Consortium; SoC – leczenie standardowe

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Belgia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Bułgaria	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Chorwacja	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Cypr	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Czechy	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Dania	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Estonia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Finlandia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Francja	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Grecja	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Hiszpania	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Holandia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Irlandia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Islandia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Luksemburg	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Łotwa	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Malta	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Niemcy	Tak*	Refundacja we wnioskowanym wskazaniu. Brak ograniczeń. Poziom refundacji 100%..	Nie
Norwegia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Portugalia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Rumunia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Słowacja	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Słowenia	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Szwajcaria	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Szwecja	Tak*	Refundacja we wnioskowanym wskazaniu. Brak ograniczeń. Poziom refundacji 100%.	Nie
Węgry	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie
Włochy	Tak*	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	Nie

* Refundacja w innych niż wnioskowane wskazanie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest dostępny i finansowany w dwóch krajach (Szwecja, Niemcy) UE i EFTA (na 30 wskazanych) we wnioskowanym wskazaniu (stan na 20.12.2024 r.). Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.02.2025 r., znaki PLR.4500.4293.2024.11.ELA oraz PLR.4500.4294.2024.12.ELA (data wpływu do AOTMiT 17.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;

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

Wniosek dotyczy stosowania nivolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów

W ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM nivolumab podlega refundacji w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 od 01.11.2023 r.

Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego (ICD-10: C67) najczęściej wywodzi się z nabłonka urotelialnego i stanowi 90–95% nowotworów tego narządu. Pozostałe 5% to guzy miedniczki nerkowej (C65), moczowodu (C66) i cewki moczowej (C68). Najczęstsze są zmiany brodawczakowe, zlokalizowane powierzchownie.

Najczęstszym objawem jest bezbolesny krwimocz, często przerywany. W bardziej zaawansowanych stadiach pojawiają się objawy dyzuryczne, zatrzymanie moczu, ból podbrzusza lub lędźwi oraz objawy przerzutowe.

Rak pęcherza odpowiada za 3% nowotworów złośliwych i 2,1% zgonów onkologicznych. W Polsce rocznie diagnozuje się ok. 5600 przypadków i odnotowuje 3000 zgonów (2021). Występuje czterokrotnie częściej u mężczyzn. W latach 2010–2018 zachorowalność wzrosła o 14% u mężczyzn i 36% u kobiet, a śmiertelność odpowiednio o 25% i 40%.

Leczenie raka pęcherza moczowego obejmuje postępowanie radykalne, adiuwantowe oraz nieradykalne. W stadiach 0–I stosuje się przezcewkową resekcję guza (TURBT), natomiast w stopniach II–III wykonywana jest radykalna cystektomia. Leczenie adiuwantowe obejmuje dopęcherzowe podanie szczepionki BCG lub cytostatyków, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. W przypadku zaawansowanego stadium IV, możliwe jest zastosowanie leczenia nieradykalnego w postaci chemioterapii, radioterapii, immunoterapii lub terapii skojarzonej.

5-letnie przeżycie osiąga $<50\%$; przy przerzutach – ok. 8%. U 50–80% pacjentów dochodzi do nawrotu guza powierzchownego, z czego 10–25% progresuje do postaci naciekającej. Po cystektomii, u nawet 50% chorych z MIBC rozwija się odległy nawrót, głównie w ciągu 2–3 lat, choć możliwy jest również po 10 latach. Najczęstsze lokalizacje to: węzły chłonne, płuca, wątroba, kości.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla nivolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wskazał gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) $\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję. Eksperci jako inne opcje terapeutyczne wskazali również m.in.: skojarzenie gemcytabina+awelumab, schemat MVAC (metotreksat, siarczan winblastyny, chlorowodorek doksorubicyny i cisplatyna) oraz monoterapię paklitakselem lub gemcytabiną, BSC i leczenie objawowe, ale należy zauważyć, że najczęstszą opcją wskazywaną przez ekspertów jest GC $\pm$ AVE. Wybór Wnioskodawcy jest także zgodny z algorytmem leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego wg PTOK 2024.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii nivolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 901, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC). Do analizy włączono również przeglądy systematyczne: Di Civita 2024, Monteiro 2024 i Maiorano 2024.

Analiza skuteczności

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Po okresie obserwacji 33,4 mies. wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) o 22%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w grupie NIVO-CT wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC. Po okresie obserwacji 33,4 mies. nie odnotowano IS różnic między badanymi grupami w zakresie odsetków chorych przeżywających po 12 oraz po 24 mies. Odsetek pacjentów przeżywających po 12. i 24. mies. był nominalnie wyższy w grupie chorych stosujących NIVO-CT.

Po okresie obserwacji 33,4 mies. w ocenie BICR wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż u pacjentów leczonych chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną). W grupie pacjentów NIVO-CT odnotowano niższe ryzyko progresji choroby o 28% w porównaniu do grupy GC (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001). W ocenie badacza analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych NIVO-CT w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią GC – ryzyko progresji choroby było niższe o 30% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05). Po okresie obserwacji 33,4 mies. istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies. jak i po 24 mies. w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię (GC).

Ocena jakości życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 901 mierzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30. Dodatkowo oceniano również jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-VAS). W żadnym z ramion nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w czasie w zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia (GHS, ang. global health status) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz w zakresie średniej zmiany oceny EQ-VAS. Wyniki dotyczące średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w ciągu 16 tygodni leczenia oraz ocena średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami badania CheckMate 901.

Pozostałe punkty końcowe

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. w ocenie BICR częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) były IS większe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC. Natomiast w zakresie oceny badacza u pacjentów NIVO-CT IS częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR). Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych (tj.: choroby stabilnej (SD) i choroby progresyjnej (PD)).

Analiza bezpieczeństwa

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: anemia, zmniejszony apetyt, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba białych krwinek, świąd, wysypka, niedoczynność tarczycy. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem.

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia IS częściej w grupie pacjentów stosujących NIVO-CT odnotowano występowanie zmniejszonej liczby białych krwinek. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem ≥ 3 .

Badania wtórne

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: Monteiro 2024, Di Civita 2024 oraz Maiorano 2024.

Celem przeglądu systematycznego Monteiro 2024 była ocena potencjalnych korzyści z terapii skojarzonych (immunoterapii (ICI) skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie lub z innym lekiem ICI w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (ang. metastatic urothelial carcinoma, mUC) oraz określenia optymalnych opcji terapeutycznych. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym badanie CheckMate 901. W ramach przeglądu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii w porównaniu do chemioterapii w zakresie PFS i OS. Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

W ramach przeglądu systematycznego Di Civita 2024 przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę *na podstawie indywidualnych danych pacjentów (ang. individual patient data, IPD) z badań klinicznych III fazy porównujących terapie oparte na inhibitorach punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors, ICI) (w połączeniu z chemioterapią opartą na platynach lub enfortumabem wedotyry) i standard opieki (ang. the standard of care, SoC) jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym*. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym badanie CheckMate 901. W ramach przeglądu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii w porównaniu do chemioterapii w zakresie PFS i OS. Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Celem publikacji Maiorano 2024 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej w celu oceny PD-L1 na wskaźniki odpowiedzi na leczenie i przeżycie całkowite u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych inhibitorami punktu kontrolnego. Do przeglądu włączono 14 badań (w tym badanie CheckMate 901). W ramach przeglądu wykazano, iż ryzyko zgonu było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC bez względu na ekspresję PD-L1 (brak IS). Wyniki dotyczące badania CheckMate 901 były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak badań odzwierciedlających w pełni praktykę kliniczną w Polsce, zgodnie z którą pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogą otrzymać terapię podtrzymującą awelumabem. W badaniu CheckMate 901 tylko niewielki odsetek pacjentów przyjmował awelumab po przerwaniu lub ukończeniu leczenia oraz przed progresją choroby. Ponadto, na co zwrócił uwagę G-BA w rekomendacji refundacyjnej dla Opdivo, projekt badania CheckMate 901 wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego. Należy uznać, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą ze schematem zawierającym awelumab i na tej podstawie nie można wnioskować o dodatkowej korzyści.

Dodatkowym ograniczeniem analizy klinicznej stanowi fakt, iż badanie CheckMate 901 nie obejmowało pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Uznać więc można, że charakterystyka populacji badania CheckMate 901 nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni w ramach proponowanego programu lekowego w zakresie powyższego wskazania.

Nie odnaleziono również badań raportujących dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w porównaniu z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii), w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w miejsce chemioterapii opartej na gemcytabinie w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem jest [redacted]. Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted], natomiast w wariantcie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 677 066 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą:

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) wynosi

Jako ograniczenie analizy należy wskazać przyjęty w analizie podstawowej 30-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%), przyjęty horyzont jest zbyt długi. Ponadto w ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla NIVO-CT jest GC±AVE. Należy jednak zauważyć, że w AKL brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą NIVO-CT z awelumabem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Opdivo w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu w wariancie z RSS nastąpi, natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. 31,0 mln w I roku i 62,0 mln zł w II roku refundacji.

W wariancie bez RSS odnotowano wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej dla scenariusza 1., 3a., 4a. lub 5. wynoszący ok. 6%-40%, natomiast przy przyjęciu scenariusza 3b. i 4b. odnotowano spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 8%-16%.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów nowozdiagnozowanych w danym roku. Ponadto oszacowania populacji pacjentów leczonych Opdivo we wnioskowanym wskazaniu, przy założeniu, że niwolumab przejmie w I i II roku refundacji, są w porównaniu do oszacowań przedstawionych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazali, że (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesław Bal), że liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w opinii ekspertów to ok. 1500-3600 pacjentów. Z drugiej strony biorąc pod uwagę dane NFZ w 2023 r. awelumab dostępny od listopada 2022 r. (stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny) otrzymało 285 pacjentów, natomiast w 2024 r. już 549 pacjentów (dane nie uległy jeszcze stabilizacji). Avelumab jest pierwszą terapią

w ramach PL B.141.FM dostępną w pierwszej linii leczenia. Należy również zauważyć, że dalsze poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia w ramach programu lekowego B.141.FM spowoduje podział populacji między dostępne opcje leczenia i przesunięcie pacjentów leczonych w kolejnych liniach do pierwszej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, rzeczywisty wpływ na budżet, może być wyższy niż oszacowany.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr hab. n. med. Jakub Kucharz nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego. Dr n. med. Wiesław Bal zgłosił uwagi dot. m.in. monitorowania leczenia, monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz monitorowania programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację australijską PBAC 2024 oraz niemiecką rekomendację G-BA 2024 (brak dodatkowej korzyści). SMC 2024 wydało negatywną rekomendację z uwagi na braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny

Według PBAC 2024 u części pacjentów zastosowanie NIVO-CT zapewnia niewielką poprawę skuteczności w porównaniu z głównym komparatorem (GC). Efektywność kosztowa będzie akceptowalna w przypadku obniżenia ceny oraz wprowadzenia RSS obejmującego stosowanie niwolumabu w pierwszej i dalszych liniach leczenia.

Według G-BA 2024 dodatkowa korzyść dla stosowania NIVO-CT w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego nie została udowodniona ze względu na brak odpowiednich danych – ograniczenia metodologiczne badania CheckMate-901 (projekt badania wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego)

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalnych określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
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.
	Bedke, J., et al. Nivolumab (NIVO) + gemcitabine-cisplatin (GC) vs GC alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC): results from the phase 3 CheckMate 901 trial. Oncology Research and Treatment, 2024; 47: 230.
	Galsky, M. D., et al. Characterization of complete responders to nivolumab + gemcitabine-cisplatin vs gemcitabine-cisplatin alone and patients with lymph node-only metastatic urothelial carcinoma from the CheckMate 901 trial. Journal of clinical oncology, 2024; 42(16).
Di Civita 2024	van der Heijden, M. S., et al. LBA7 Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma: results from the phase III CheckMate 901 trial. Annals of oncology, 2023; 34: S1341.
	Di Civita, M. A., et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. Current Oncology, 2024; 31(8): 4713-4727.
	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. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2024; 196 Article Number 104321
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. JAMA Netw Open. 2024; 7(3):e241215.
Sridhar 2023 (JAVELIN Bladder 100)	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.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EAU 2025	van der Heijden AG, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print. PMID: 40118736.
ESMO 2024	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9 [dostęp 16.04.2025]
G-BA 2024	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin). Gemeinsamer Bundesausschuss.19.12.2024 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1098/
IQWiG 2024	Nivolumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 19.09.2024 https://www.iqwig.de/download/a24-70_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
NCCN 2025.1	https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
PBAC 2024	Nivolumab; Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL; Opdivo. Public Summary Document (PSD) November 2024 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/nivolumab-PSD-November-2024
PTOK 2024	Opinia ekspertów Wysocki et. Al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Onkol Prakt Klin Edu. Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
SMC 2024	Nivolumab concentrate for solution for infusion (Opdivo®). Scottish Medicines Consortium (SMC2726). 07 October 2024 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-non-sub-smc2726
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.03.2025 r.)
Szczeklik 2022	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13 .
Jablonowski 2013	Jablonowski, Zbigniew. (2013). Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. Urinary bladder cancer – epidemiology, diagnostics and treatment in XXIst century. Folia Medica Lodziensia. 40. 29-50.
AOTMiT Bavencio	AWA https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]; Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2025 r.