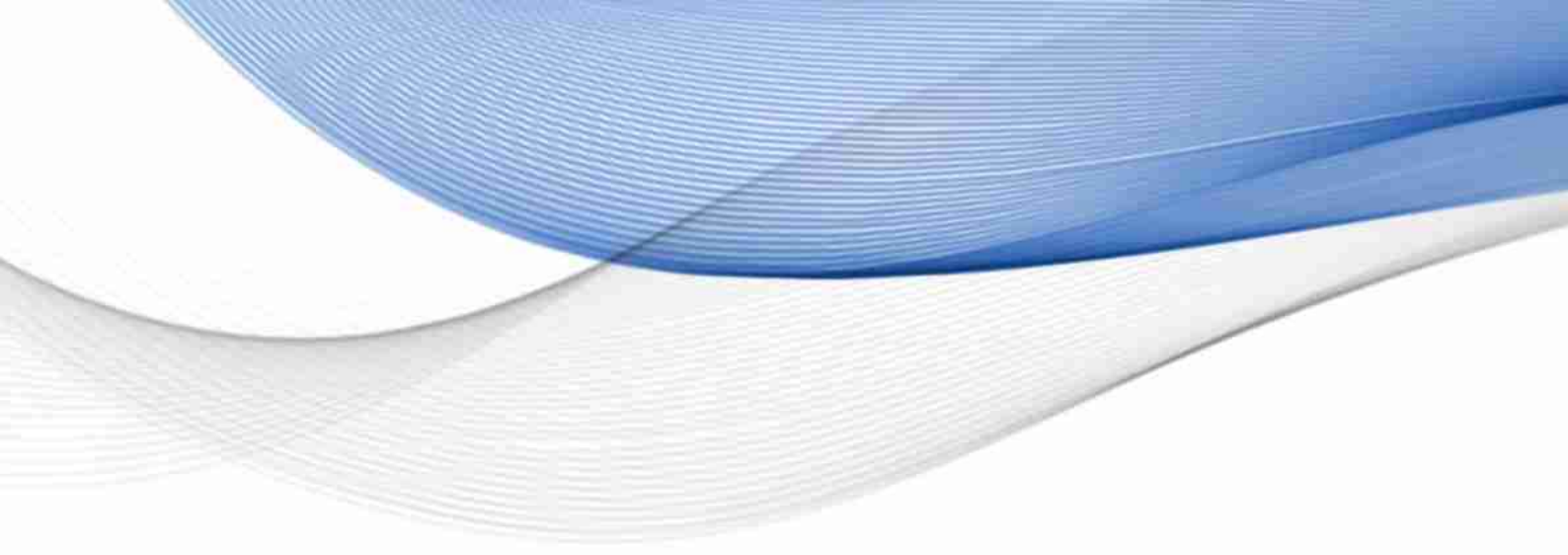




Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC), w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny [REDAKTOWANE] i dostarczony przez producenta leku, AstraZeneca Pharma. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie terapii okołooperacyjnej durwalumabem oraz wybranych komparatorów, tj. chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, po której następuje brak leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii oraz chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, a następnie niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, u których ze względów medycznych można wykonać radykalną cystektomię.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów radykalnej cystektomii oraz kosztów opieki końca życia (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2025).

W analizie wykorzystano model semi-Markowa (przejście między stanami, ang. *state transition*), obejmujący 3 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia ("wolny od zdarzeń", "nawrót choroby" i "zgon"), które reprezentują przebieg choroby i przeżycie kohorty MIBC poddawanej leczeniu z zamiarem wyleczenia.

W modelu wykorzystano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnej terapii durwalumabem oraz chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie (gemcytabiną i cisplatyną) bez leczenia uzupełniającego na podstawie randomizowanego badania klinicznego NIAGARA. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania. Dodatkowo, dla komparatorów nieuwzględnionych w badaniu NIAGARA w zakresie skuteczności wykorzystano wyniki porównań pośrednich (ITC), w których chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat ddMVAC) bez leczenia uzupełniającego oraz chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat GC), a następnie brak leczenia lub niwolumab w leczeniu uzupełniającym porównywano z ramieniem kontrolnym badania NIAGARA, tj. chemioterapia neoadjuwantowa opartą na cisplatynie (schemat GC). Wartości współczynników ryzyka (HR) uzyskano odpowiednio na podstawie metaanalizy sieciowej (w oparciu o badania NIAGARA i SWOG S1314) oraz ITC [REDAKTOWANE] (w oparciu o badanie NIAGARA i CheckMate 274). W zakresie bezpieczeństwa wykorzystano bezpośrednio wyniki badań klinicznych (SWOG S1314, CheckMate 274).

Struktura i parametry analizy

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

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

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (35,6 lat, zakładając, że kohorta może osiągnąć wiek do 100 lat). Długość jednego cyklu w modelu wynosi 28 dni.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu durwalumabu (Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol 10 ml) [REDACTED]

Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL) i Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. (Uchwały Rady NFZ) i wielkości kwoty refundacji za 2024 r. (Raport refundacyjny) oraz Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ, z uwzględnieniem wyceny punktowej na podstawie Obwieszczenia Prezesa AOTMiT lub Informatora o umowach NFZ.

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

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC przez DGC oszacowano na [REDACTED] **poniżej progu opłacalności** przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC oszacowano na [REDACTED], tj. **poniżej progu opłacalności** przyjętego przez AOTMiT. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] i [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu odpowiednio z GC i ddMVAC, pozwalają na wydłużenie życia odpowiednio o [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED]
- W przypadku porównania DGC vs GC oraz DGC vs ddMVAC inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się odpowiednio w zakresie od [REDACTED] (wariant

14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%). [REDACTED]

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie i leczenie uzupełniające niwolumabem

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED] poniżej progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu z GCN, pozwalają na wydłużenie życia o [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%). [REDACTED]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie DGC przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z wybranymi komparatorami. [REDACTED], analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wynikach poniżej progu opłacalności równym 244 821 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS.

Porównanie		Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY	ICUR, PLN/QALY
DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie	DGC vs GC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	DGC vs ddMVAC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym	DGC vs GCN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W kontekście dostępnych dowodów naukowych, okołoperacyjna terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia. Durwalumab (Imfinzi®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w kilku wskazaniach (Obwieszczenie MZ).

Słowa kluczowe

durwalumab, leczenie okołooperacyjne, rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	6
Spis treści	7
Wykaz skrótów i akronimów	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Strategia analityczna	13
4 Perspektywa	14
5 Horyzont czasowy	15
6 Technika analityczna	16
7 Model	17
7.1 Interwencja i komparatory	17
7.2 Struktura modelu i kluczowe dane kliniczne	18
7.3 Parametry i zmienne kliniczne	20
7.3.1 Metodologia analiz przeżycia terapii z badania NIAGARA (ekstrapolacja danych dla czasu do zdarzenia)	23
7.3.2 Czas do nawrotu (TTR)	26
7.3.3 Czas do zgonu przed nawrotem (TTD)	33
7.3.4 Przeżycie po nawrocie (PRS)	41
7.3.5 Metodologia analiz przeżycia dla komparatorów pośrednich (nieobjętych badaniem klinicznym)	48
7.3.6 Korekta śmiertelności populacji ogólnej	51
7.3.7 Szacowanie prawdopodobieństw przejść dla konkurencyjnych zdarzeń	51
7.3.8 Modelowanie przejść między stanami zdrowia	52
7.3.9 Walidacja wyników modelowanych w porównaniu z wynikami badań klinicznych	53
7.4 Populacja	55
7.5 Zdarzenia niepożądane	56
7.6 Jakość życia - użyteczności stanu zdrowia	57
7.7 Dalsze leczenie	59
7.8 Dawkowanie	60
7.9 Czas trwania leczenia	63

7.10	Parametry kosztowe	66
7.10.1	Koszty zakupu leków.....	67
7.10.2	Koszty podania leków.....	68
7.10.3	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.....	69
7.10.4	Koszty radykalnej cystektomii	70
7.10.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	71
7.10.6	Koszty opieki końca życia	72
7.11	Dyskontowanie.....	73
7.12	Kluczowe założenia modelu	73
7.13	Podsumowanie parametrów modelu	76
7.14	Walidacja modelu.....	77
7.14.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	78
7.14.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	81
7.15	Analiza wrażliwości	83
7.15.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	83
7.15.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	86
7.16	Analiza progowa	86
8	Wyniki analizy z RSS.....	87
8.1	Analiza podstawowa	87
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	90
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	92
8.4	Analiza progowa	93
9	Wyniki analizy bez RSS.....	95
9.1	Analiza podstawowa	95
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	98
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	100
9.4	Analiza progowa	101
10	Ograniczenia	103
11	Dyskusja.....	106
12	Wyniki końcowe	110
13	Podsumowanie i wnioski końcowe	112
14	Aneks	114
14.1	Tablice trwania życia	114
14.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	115

14.3Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	119
14.4Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ).....	121
Spis tabel.....	124
Spis rycin.....	127
Bibliografia.....	129

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BICR	niezależny, zaślepiony komitet (ang. <i>blinded independent review committee</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ddMVAC	terapia „gęstą dawką” (z zagęszczeniem dawki) metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin</i>)
DGC	terapia okołotoperacyjna: durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumab w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>events-free survival</i>)
GC	gemcytabina i cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym
GCN	gemcytabina i cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje brak leczenia lub leczenie uzupełniające niwolumabem po radykalnej cystektomii
HR	współczynnik ryzyka/hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITC	porównanie pośrednie terapii (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Kapłana-Meiera
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>).
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania okołooperacyjnego durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC), w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC).

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025), jako komparatory dla okołooperacyjnej terapii durwalumabem, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym przed radykalną cystektomią, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w analizowanym wskazaniu wybrano:

- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego;
- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*. W Tab. 2 przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową
interwencja (I)	durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii
komparator (C)	• chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego; • chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych i porównań pośrednich • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

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

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla durwalumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1218.0, Durwalumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

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

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu durwalumabu (Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol 10 ml) [REDACTED]

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) [REDACTED]

Tab. 3. Cena leku Imfinzi® [REDACTED]

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN	CHB z RSS, PLN
Imfinzi, 50 mg/ml, 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

¹ w związku ze zmianą marży hurtowej zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny [REDAKTOWANE] i dostarczony przez producenta leku, AstraZeneca Pharma. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie terapii okołooperacyjnej durwalumabem oraz wybranych komparatorów, tj. chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, po której następuje brak leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii oraz chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, a następnie niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, u których ze względów medycznych można wykonać radykalną cystektomię.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów radykalnej cystektomii oraz kosztów opieki końca życia (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2025).

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

4 Perspektywa

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

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

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

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

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

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

5 Horyzont czasowy

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

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw. Biorąc pod uwagę znaczną poprawę przeżycia całkowitego obserwowaną w przypadku okołooperacyjnego durwalumabu w badaniu NIAGARA, a także potencjał wyleczenia i długotrwałej remisji u pacjentów z MIBC, uznano, że horyzont dożywotni jest odpowiedni, aby uchwycić różnice w kosztach i efektach między modelowanymi technologiami.

W niniejszej analizie przyjęto horyzont dożywotni równoważny 35,6 lat (zakładając, że kohorta może osiągnąć wiek do 100 lat). Horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne analizowanej populacji chorych.

W ramach analizy wrażliwości testowano krótsze horyzonty czasowe analizy, tj. 30-letni i 25-letni.

Zgodnie z wytycznymi NICE, długość cyklu zastosowana w modelu (28 dni na cykl) była wystarczająco krótka, aby odzwierciedlać częstość występowania kluczowych zdarzeń klinicznych i interwencji (NICE 2013).

W badaniu NIAGARA durwalumab podawano w skojarzeniu z chemioterapią raz na 21 dni (3 tygodnie) przez 4 cykle jako leczenie neoadjuwantowe przed radykalną cystektomią. W fazie adjuwantowej durwalumab w monoterapii podawano raz na 28 dni (4 tygodnie) przez 8 cykli (Powles 2024). Aby dostosować cykl modelowania do cyklu leczenia i czasu oceny wyników, wymagany byłby cotygodniowy (7-dniowy) cykl modelowania. Jednakże, biorąc pod uwagę wymagania obliczeniowe związane z wdrożeniem cyklu tygodniowego, ostatecznie wdrożono cykl modelowania 28-dniowy, zgodnie z długością cyklu leczenia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym.

Korektę połowy cyklu wdrożono zgodnie ze standardową praktyką stosowaną w modelach ekonomicznych opieki zdrowotnej, aby ograniczyć potencjalne błędy wynikające ze zdarzeń, które mogą wystąpić w różnych punktach cyklu modelu.

6 Technika analityczna

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

7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego NIAGARA w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *events-free survival*, EFS) celem oszacowania wpływu stosowania leczenia okołooperacyjnego durwalumabem na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie NIAGARA to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, w populacji dorosłych chorych (≥ 18 lat) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.

Dodatkowo, w celu oszacowania wpływu stosowania terapii okołooperacyjnej durwalumabem w porównaniu z komparatorami nieuwzględnionymi w badaniu klinicznym NIAGARA wykorzystano wyniki porównań pośrednich.

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

7.1 Interwencja i komparatory

Interwencją będącą przedmiotem zainteresowania w ramach niniejszej analizy ekonomicznej jest okołooperacyjny durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią w fazie leczenia neoadjuwantowego oraz w monoterapii w fazie leczenia adjuwantowego u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, którzy z medycznego punktu widzenia są uznawani za kwalifikujących się do radykalnej cystektomii.

Listę możliwych komparatorów dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem w ramach modelu ekonomicznego przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Komparatory w modelu ekonomicznym.

Komparator		Uzasadnienie
chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie	GC	Wytyczne praktyki klinicznej określają, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną mogą otrzymywać chemioterapię opartą na cisplatynie, taką jak GC lub ddMVAC w fazie leczenia neoadjuwantowego, a następnie RC (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025).
	ddMVAC	
chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym	GCN	Po leczeniu neoadjuwantowym GC i RC pacjenci z grupy wysokiego ryzyka mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego niwolumabem. W Polsce finansowane jest leczenie uzupełniające niwolumabem 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.

Komparator	Uzasadnienie
	W tym ramieniu pacjenci, którzy nie są zaklasyfikowani jako pacjenci z grupy wysokiego ryzyka z ekspresją PD-L1 <1%, nie kwalifikują się do leczenia adjuwantowego niwolumabem po leczeniu GC w fazie neoadjuwantowej.

Schemat GCN uwzględnia pacjentów otrzymujących leczenie neoadjuwantowe GC, po którym następuje brak leczenia uzupełniającego lub leczenie uzupełniające niwolumabem, a więc częściowo pokrywa pacjentów w ramieniu GC.

W przypadku schematu ddMVAC model uwzględnia porównanie jedynie ze schematem leczenia neoadjuwantowego, ze względu na brak możliwości porównania ze schematem uwzględniającym leczenie uzupełniające niwolumabem (patrz: *Analiza kliniczna*).

7.2 Struktura modelu i kluczowe dane kliniczne

W celu oceny kosztów-efektywności okołoperacyjnego stosowania durwalumabu u pacjentów z MIBC wykorzystano model ekonomiczny [REDACTED] w programie Microsoft Excel. Struktura i podejście modelu zostały opracowane na podstawie projektu badania NIAGARA oraz odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia.

W modelu przyjęto strukturę semi-Markowa (przejście między stanami, ang. *state transition*), obejmującą 3 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia, które reprezentują przebieg choroby i przeżycie kohorty MIBC poddawanej leczeniu z zamiarem wyleczenia. Uzasadnienie wyboru modelu semi-Markowa opierało się na następujących rozważaniach:

- Modele przejść między stanami, takie jak modele Markowa lub semi-Markowa, uwzględniają wyraźny związek między klinicznymi punktami końcowymi, co pozwala na odzwierciedlenie prognostycznego charakteru pośrednich stanów zdrowia w okresie ekstrapolacji (NICE DSU 2017). W przypadku gdy stany pośrednie odzwierciedlają istotne zmiany w stanie zdrowia, np. nawrót choroby po operacji, wyraźny związek między stanami w modelu semi-Markowa może prowadzić do bardziej wiarygodnych długoterminowych wyników klinicznych. Co więcej, metoda ta może zapewnić bardziej przejrzysty obraz procesu generującego ekstrapolowane wyniki.
- W tym modelu prawdopodobieństwa przejścia służą do określenia prawdopodobieństwa, że pacjent doświadczy określonego zdarzenia lub wyniku w każdym cyklu modelu. Prawdopodobieństwa przejścia służą do symulacji przepływu pacjentów między stanami zdrowia w czasie. Modelowany całkowity czas przeżycia (OS) jest zatem określany przez zmienne w czasie współczynniki śmiertelności przypisane do każdego stanu zdrowia oraz przynależność do stanu (tj. rozkład pacjentów między stanami zdrowia) w czasie, która jest regulowana przez wskaźniki progresji między stanami zdrowia. W związku z tym istnieje strukturalny związek między progresją/nawrotem choroby, a śmiertelnością.
- W porównaniu z innymi metodami, takimi jak modelowanie przeżycia partycjonowanego, struktura Markowa zapewnia większą elastyczność w zakresie niepewności strukturalnej i parametrycznej poprzez analizy wrażliwości na indywidualne ryzyko przejścia.

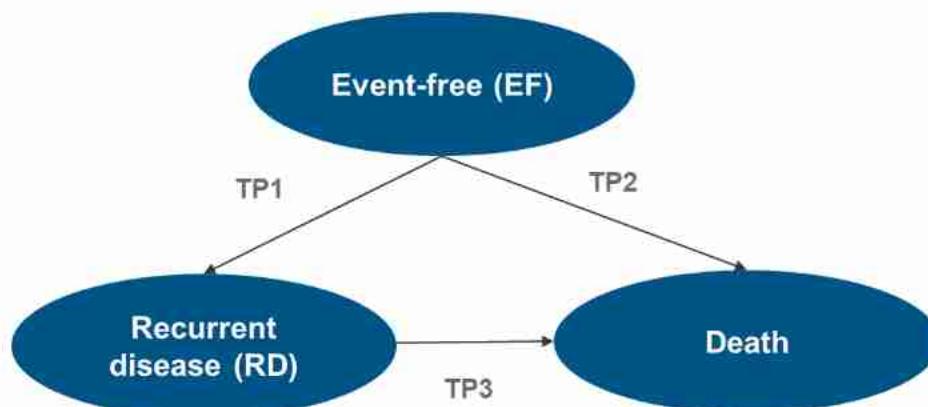
- Zastosowanie struktury Semi-Markowa, zwanej również modelem „resetu zegara”, umożliwia modelowanie ryzyka przejścia w oparciu o czas, jaki upłynął w danym stanie. Umożliwia to uwzględnienie ryzyka zmieniającego się w czasie w późniejszych stanach zdrowia i częściowo przewycięża ograniczenie „braku pamięci” modelu Markowa zastosowanego we wcześniejszej ocenie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (NICE 2022).

Na Ryc. 1 przedstawiono strukturę modelu. Stany zdrowia w opracowanym modelu to "Wolny od zdarzeń" (ang. *event-free*, EF), "Nawrót choroby" (ang. *recurrent disease*, RD) i "Zgon" (stan pochłaniający). Chociaż pierwotnie rozważano dodatkowe stany modelu (np. nawrót loko-regionalny (LRR), odległe przerzuty (DM)) w celu bardziej szczegółowego modelowania progresji choroby, wybrano trójstanowy model semi-Markowa, kierując się następującym uzasadnieniem klinicznym:

- Zgodnie z protokołem badania NIAGARA, pacjenci z chorobą resztkową, którzy odmówili operacji, nie musieli przechodzić dalszych badań obrazowych i byli monitorowani jedynie pod kątem przeżycia całkowitego (OS). Status tych pacjentów pod względem późniejszego nawrotu choroby jest nieznany, co uniemożliwiło modelowanie LRR lub DM w tej grupie.
- Chociaż oczekuje się, że rokowanie będzie różne u pacjentów z LRR i DM, obecne wytyczne dotyczące leczenia zalecają takie same podejścia terapeutyczne niezależnie od rodzaju nawrotu. Między pacjentami z LRR i DM mogą występować różnice w częstotliwości leczenia, ale różnice te można uwzględnić przy użyciu wskaźników zużycia leków pochodzących z dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) i opublikowanych źródeł, stosując średni ważony koszt w celu odzwierciedlenia praktyki klinicznej.
- Wpływ późniejszego LRR lub DM na śmiertelność jest domyślnie uwzględniony w danych dotyczących nawrotu w badaniu NIAGARA, które służą do określenia przejścia TP3 w modelu. Podobnie zakłada się, że wpływ tych zdarzeń na jakość życia w kontekście zdrowia (HRQoL) jest domyślnie uwzględniony za pomocą wskaźników EQ-5D-5L zebranych w fazie po EFS badania NIAGARA.
- Model trójstanowy wymaga również mniejszej liczby założeń przy porównywaniu z pośrednimi komparatorami (np. niwolumabem), ponieważ stratyfikacja wyników dla nawrotów według LRR i DM jest prawdopodobnie niewykonalna przy obecnie dostępnych danych z badań komparatorów (np. CheckMate 274).
- Na koniec należy zauważyć, że struktura modelu trójstanowego jest spójna z dostępnymi danymi z badania NIAGARA i pozwala na bezpośrednią ocenę wyników przeżycia w oparciu o dowody z badania.

Zgodnie z pierwotnym punktem końcowym badania NIAGARA dotyczącym EFS, stan RD obejmował pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po radykalnej cystektomii, jak również tych, u których progresja choroby uniemożliwiła cystektomię lub którzy odmówili poddania się zabiegowi chirurgicznemu bądź się na niego nie zgodzili.

Ryc. 1. Struktura modelu.



EF - wolny od zdarzenia; RD - nawrót choroby; TP - prawdopodobieństwo przejścia.

Pacjenci wchodzi do modelu w stanie zdrowia EF. Prawdopodobieństwa przejścia (TP) zostały wykorzystane do modelowania przepływu pacjentów między stanami zdrowia w czasie (rozdz. 7.3). Ze stanu EF pacjenci mogą przejść do stanu zdrowia RD (TP1) lub do stanu zgon (TP2). Pacjenci przechodzą do RD z EF, jeśli wystąpi u nich pierwszy nawrót choroby, jeśli są wykluczeni z RC i udokumentują progresję choroby lub jeśli odmówią poddania się RC i udokumentują chorobę resztkową. Pacjenci przechodzący do stanu RD otrzymują późniejszą terapię zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (rozdz. 7.7). Pacjenci, którzy przechodzą do stanu zdrowia RD, pozostają w tym stanie zdrowia do momentu przejścia do stanu zgon (TP3).

Stany EF, RD i zgonu odzwierciedlają kluczowe zdarzenia prognostyczne, które prowadzą do istotnych zmian w kosztach opieki zdrowotnej i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z MIBC, w tym nawrót choroby i zgon. Stan EF zdrowia odzwierciedla koszty leczenia (nabycie i podanie), radykalnej cystektomii, leczenia choroby (np. monitorowanie) oraz zdarzenia niepożądane. Stan RD odzwierciedla koszty kolejnych terapii, leczenia choroby oraz wpływ nawrotu choroby na jakość życia pacjentów. Stan zgonu został wykorzystany do ujęcia opieki u schyłku życia (opieki końca życia) w momencie zgonu pacjentów.

Dla każdego cyklu modelu (tj. 28 dni) koszty i QALY są obliczane na podstawie przynależności pacjentów do modelowanych stanów zdrowia i zgonu. Koszty i QALY są kumulowane w dożywotnim horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia całkowitych kosztów i QALY dla DGC i wybranych komparatorów, a dane są wykorzystywane do obliczania wyników inkrementalnych i kosztu na QALY dla DGC w porównaniu z każdym komparatorem. Ponadto, obliczany jest koszt w przeliczeniu na uzyskane lata życia.

Szczegółowy opis parametrów wejściowych modelu i kluczowych założeń znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

7.3 Parametry i zmienne kliniczne

Źródła danych wykorzystane do opisu przejść między stanami zdrowia podsumowano w podrozdziałach od 7.3.1 do 7.3.5. Podsumowanie definicji TP1 do TP3 oraz krzywych wybranych w analizie podstawowej przedstawiono w Tab. 5.

Badanie NIAGARA było głównym źródłem danych klinicznych dla większości danych przyjętych w modelu ekonomicznym. Pierwszorzędowy punkt końcowy EFS (EF) posłużył do określenia prawdopodobieństwa przejścia z EF do RD (TP1) oraz z EF do zgonu (TP2). Zgodnie z NICE TSD19 (NICE DSU 2017) prawdopodobieństwa oszacowano za pomocą analizy ryzyka konkurującego EFS, gdzie TP1 zdefiniowano jako czas do wystąpienia zdarzenia EFS nieuwzględniającego zgonu (ang. *non-fatal EFS event*) z ocenianymi „zgonami bez EFS”, a TP2 zdefiniowano jako czas do wystąpienia „zgonu bez EFS” z ocenianymi zdarzeniami EFS. Zdarzenia EFS nieuwzględniające zgonu obejmowały: nawrót choroby po radykalnej cystektomii, progresję uniemożliwiającą cystektomię oraz odmowę lub niepowodzenie cystektomii.

Prawdopodobieństwo przejścia EF do zgonu (TP3) zostało oparte na przeżyciu wolnym od zdarzenia w badaniu NIAGARA, zdefiniowanym jako czas od zdarzenia EFS nieuwzględniającego zgonu do zgonu. Ten punkt końcowy obliczono jako całkowity czas przeżycia pomniejszony o czas przeżycia wolnego od zdarzenia w podgrupie pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie EFS nieuwzględniające zgonu.

Tab. 5. Przegląd klinicznych danych wejściowych.

Przejsie	Źródło	Źródła i założenia analizy podstawowej efektywności klinicznej		
		DGC	GC	Komparatory nieobjęte badaniem klinicznym
TP1: EF → RD	Czas do nawrotu (ang. <i>time-to-recurrence</i> , TTR); uzyskany z analizy danych EFS z badania NIAGARA, z uwzględnieniem zgonu jako zdarzenia cenzurującego	Bezpośrednia ekstrapolacja TTR z badania NIAGARA - krzywa sklejana ryzyka z 3 węzłami (rozd. 7.3.2)		GCN: [REDACTED] (rozd. 7.3.5.1)
TP2: EF → Zgon	Czas do zgonu (ang. <i>time to death</i> , TTD); uzyskany z analizy danych EFS z badania NIAGARA, z uwzględnieniem zdarzeń innych niż zgon jako zdarzeń cenzurujących (tj. pierwszy nawrót choroby, progresja choroby, jeśli pacjent jest wykluczony z RC, lub udokumentowana choroba resztkowa u pacjentów odmawiających poddania się RC).	Bezpośrednia ekstrapolacja TTD z badania NIAGARA - krzywa sklejana normalna z 2 węzłami (rozd. 7.3.3)		ddMVAC: [REDACTED] (rozd. 7.3.5.2)
TP3: RD → Zgon	Przeżycie po nawrocie (ang. <i>post recurrence survival</i> , PRS); uzyskane na podstawie analizy danych z badania NIAGARA dla pacjentów, u których nastąpiła progresja. Ten punkt końcowy obliczono jako całkowity czas przeżycia pomniejszony o czas przeżycia bez zdarzeń w podgrupie pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie EFS niezakończone zgonem. (PRS=OS-EFS dla pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie EFS niezakończone zgonem).	Bezpośrednia ekstrapolacja PRS z badania NIAGARA (rozkład uogólniony gamma) (rozd. 7.3.4)		GCN: [REDACTED] (rozd. 7.3.5.1) ddMVAC: [REDACTED] (rozd. 7.3.5.2)

EF - wolny od zdarzenia; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia; GCN - gemcytabina, cisplatyna i niwolumab; NMA - meta-analiza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OS - przeżycie całkowite; PRS - przeżycie po nawrocie; RC - radykalna cystektomia; RD - nawrót choroby; TTD - czas do zgonu przed nawrotem; TTR - czas do nawrotu; ITC - porównanie pośrednie terapii (ang. *indirect treatment comparison*).

7.3.1 Metodologia analiz przeżycia terapii z badania NIAGARA (ekstrapolacja danych dla czasu do zdarzenia)

W momencie pierwszej okresowej analizy (ang. *interim analysis*) EFS badania NIAGARA (data odcięcia dla IA-2: 29 kwietnia 2024 r.), dojrzałość EFS wynosiła [REDACTED], podczas gdy model kosztów-efektywności modelował efekty w perspektywie całego życia pacjentów. Biorąc pod uwagę, że punkty końcowe TTR i TTD zostały wyprowadzone z EFS, kliniczne punkty końcowe w modelu zostały oparte na danych wyjściowych analiz przeżycia (indywidualne dane pacjenta, ang. *individual patient data*) z badania NIAGARA, zgodnie z wytycznymi NICE. W związku z tym przeprowadzono parametryczną analizę przeżycia w celu ekstrapolacji efektów klinicznych wykorzystanych w modelu.

Zgodnie z dokumentacją wsparcia technicznego NICE (NICE DSU 2011), analizy przeżycia obejmowały standardowe rozkłady parametryczne powszechnie stosowane w modelach onkologicznych (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma). Biorąc pod uwagę, że ryzyka EFS (a następnie ryzyka TTR i TTD) obserwowane w badaniu NIAGARA miały pozornie złożone kształty, częściowo ze względu na zmieniający się skład zdarzeń w fazach obserwacji przed i pooperacyjnej, rozważono również elastyczne modele parametryczne (Royston 2022) zgodnie z dokumentem wytycznych technicznych NICE 21 (NICE DSU 2020).

Modele Roystona-Parmara to elastyczne parametryczne modele przeżycia, które rozszerzają ramy uogólnionego modelu liniowego poprzez zastosowanie ograniczonych sześciennych krzywych sklepanych do przekształconej skali czasowej. W zależności od wybranej skali i liczby węzłów mogą one replikować typowe formy parametryczne, takie jak rozkład Weibulla, log-logistyczny lub log-normalny, co podkreśla ich wszechstronność w wychwytywaniu szerokiego zakresu kształtów ryzyk. Elastyczne modele przeżycia zostały dopasowane do skal ryzyka, szans i skal normalnych, z których każda odpowiada innej transformacji funkcji przeżycia. Przebadano modele z maksymalnie czterema węzłami wewnętrznymi, aby uchwycić zróżnicowany stopień złożoności funkcji zagrożenia. Ponieważ jednak nie poprawiły one dopasowania modelu, niniejszy raport przedstawia dopasowania modeli z maksymalnie trzema węzłami wewnętrznymi. Notacja używana w kolejnych sekcjach dla tych modeli określa liczbę węzłów i modelowaną skalę (np. krzywa sklejana ryzyka z 1 węzłem).

Do danych IPD z badania NIAGARA dopasowywano zarówno niezależne, jak i wspólne modele parametryczne.

Proces wyboru najbardziej odpowiedniego modelu parametrycznego opierał się na ocenie predykcji w obrębie badania i w ramach ekstrapolacji.

Ocenę dopasowania i wybór najbardziej odpowiedniej parametrycznej funkcji przeżycia przeprowadzono zgodnie z dokumentem pomocniczym NICE (NICE DSU 2011) sugerującym szereg metod wewnętrznej walidacji, w tym ocenę wizualną, inspekcję wykresów log-skumulowanego ryzyka, ocenę dopasowania przy użyciu kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). Metody oceny stosowności użycia parametrycznych modeli przeżycia przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Metody oceny stosowności użycia modeli parametrycznych przeżycia (NICE DSU 2011)

Okres	Metoda	Opis
Okres badania	Statystyki AIC i BIC	Ocena względnego dopasowania modeli parametrycznych przy uwzględnieniu liczby parametrów.
	Wykres log-skumulowanego ryzyka (log-skumulowane ryzyka w czasie)	Ocena zachowania funkcji ryzyka w czasie i wiarygodności założenia proporcjonalnego ryzyka (ang. <i>proportional hazard</i> , PH), co jest ważne przy rozważaniu stosowności różnych modeli parametrycznych, ponieważ różne modele uwzględniają różne funkcje ryzyka. Na przykład modele wykładnicze są odpowiednie tylko wtedy, gdy obserwowane ryzyko jest w przybliżeniu stałe i niezerowe.
	Wykres log-log (log-skumulowane ryzyka w logarytmie czasu)	Modele Weibulla i Gompertza uwzględniają monotoniczne ryzyka, podczas gdy modele log-logistyczne i log-normalne mogą uwzględniać niemonotoniczne ryzyka, ale zazwyczaj mają długie ogony ze względu na zmniejszenie ryzyka w czasie po pewnym punkcie.
	Ocena wizualna	Ocena zgodności funkcją parametrycznej z funkcją KM i klinicznej wiarygodności predykcji w odniesieniu do innych punktów końcowych.
Okres ekstrapolacji	Reszty Schoenfelda	Ocena założenie PH, przez wykreślenie czasu na osi x i reszt Schoenfelda na osi y. Założenie PH jest spełnione, jeśli wykres reszt względem czasu wykazuje trend liniowy o nachyleniu=0. Wykres Schoenfelda jest uzupełniony testem proporcjonalności ryzyka Grambscha-Therneau. Statystyka testu <0,05 może wskazywać na obecność zmiennych w czasie ilorazów ryzyka.
	Ocena wizualna i porównanie względem danych zewnętrznych	Ocena, na ile ogon funkcji parametrycznej dopasowanej do aktywnych ramion leczenia jest zgodny z zewnętrznymi długoterminowymi danymi obserwacyjnymi KM.
	Walidacja	Ocena długoterminowej przeżywalności (np. 5 lat, 10 lat, 20 lat) na podstawie różnych modeli parametrycznych i walidacja klinicznej wiarygodności ekstrapolacji.

AIC - Kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne; KM - Kaplan-Meier; PH - proporcjonalne ryzyka.

Wybór modelu dla EFS odbywa się zgodnie z algorytmem procesu wyboru modelu przedstawionym na Ryc. 2

7.3.2 Czas do nawrotu (TTR)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

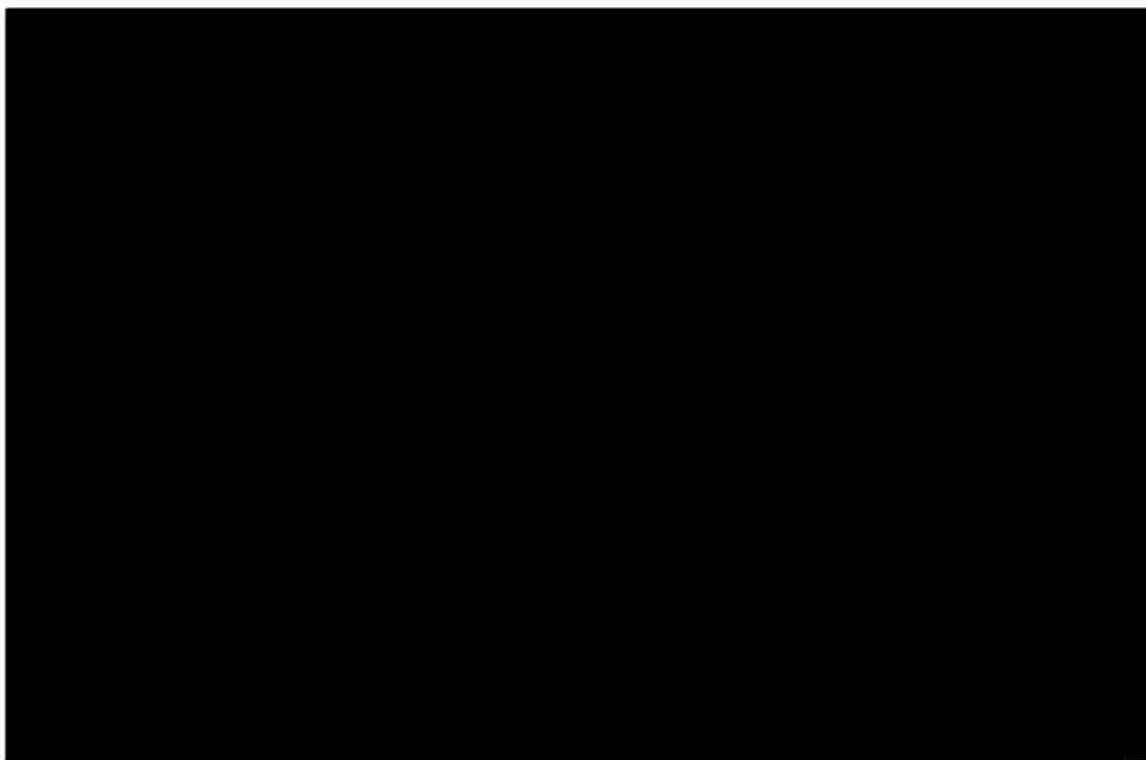
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

7.3.2.1 Dopasowanie statystyczne (AIC/BIC)

W [REDACTED] i [REDACTED] przedstawiono wyniki AIC i BIC dla dopasowanych modeli odpowiednio dla ramion GC i DGC. Niższy wynik wskazuje na bardziej oszczędne (i lepsze) dopasowanie do danych z badania.

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

7.3.2.2 Wizualne dopasowanie do wykresu KM

Dopasowania modeli dla ramienia GC i DGC przedstawiono dla standardowych modeli parametrycznych i modeli opartych o krzywe sklejane odpowiednio na [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.2.3 Ekstrapolacje długoterminowe

Długoterminowe ekstrapolacje dla wszystkich modeli dopasowywanych do danych TTR ramienia GC i DGC (według BICR) przedstawiono na [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.3 Czas do zgonu przed nawrotem (TTD)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

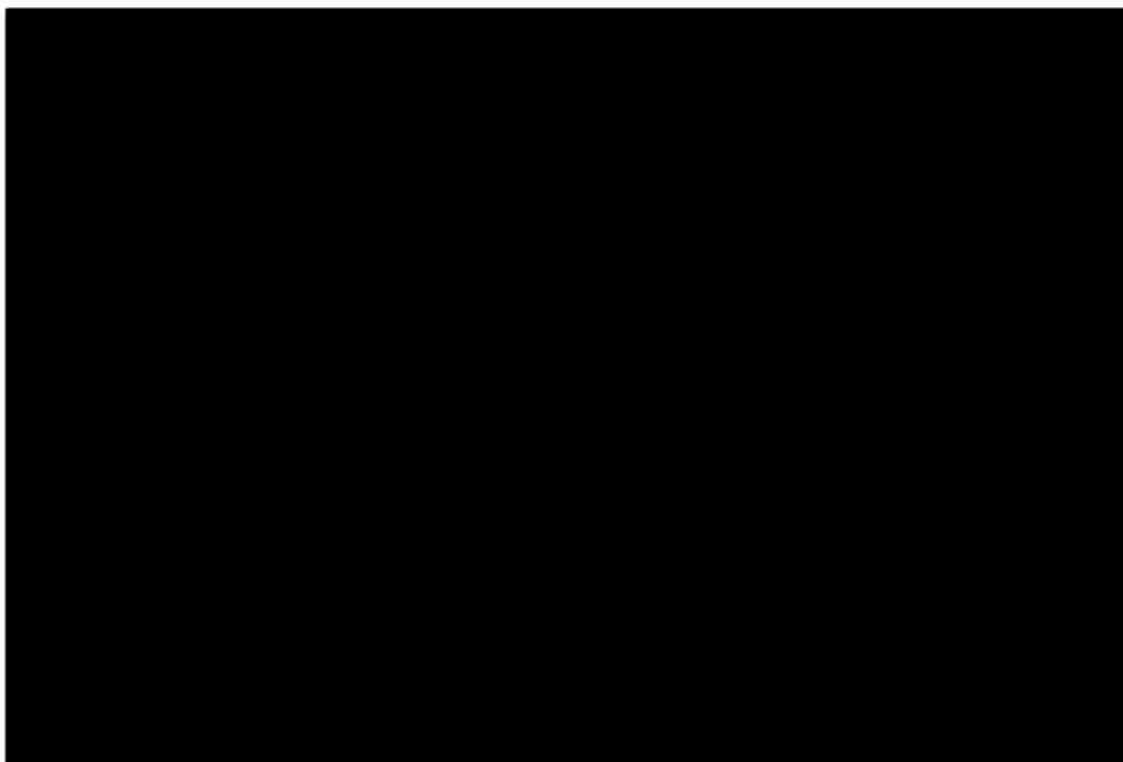
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.3.1 Dopasowanie statystyczne (AIC/BIC)

W [REDACTED] i [REDACTED] przedstawiono wyniki AIC i BIC dla modeli parametrycznych dopasowanych do TTD odpowiednio w grupie GC i DGC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

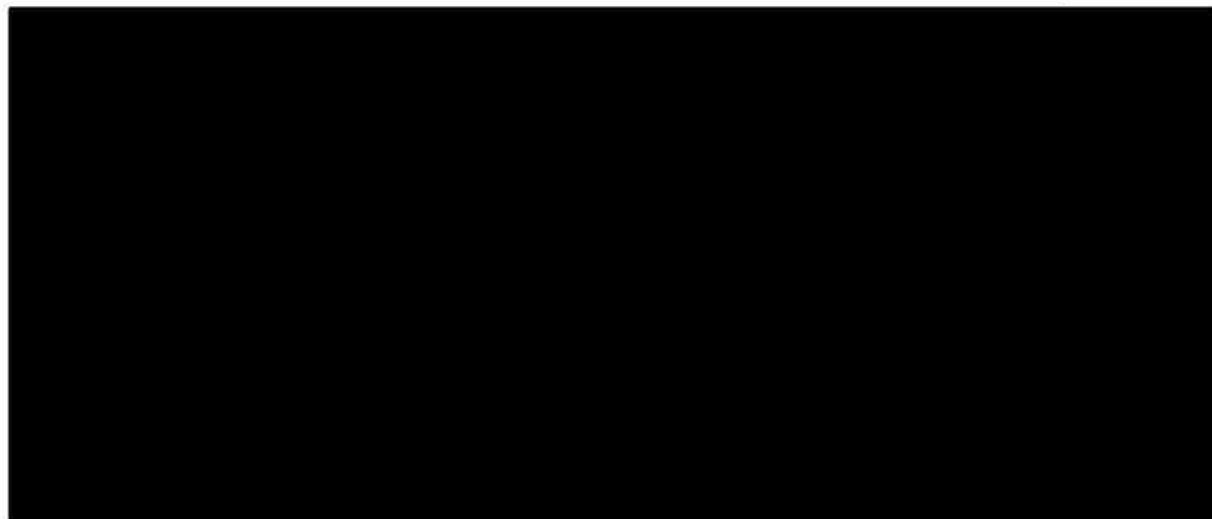
[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.3.3.2 Wizualne dopasowanie do wykresu KM

Dopasowania modeli TTD dla ramienia GC i DGC przedstawiono dla standardowych modeli parametrycznych i modeli opartych o krzywe sklejane odpowiednio na [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.3.3 Ekstrapolacje długoterminowe

Długoterminowe ekstrapolacje dla wszystkich modeli dopasowywanych do danych TTD ramienia GC i DGC (według BICR) przedstawiono na [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.4 Przeżycie po nawrocie (PRS)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

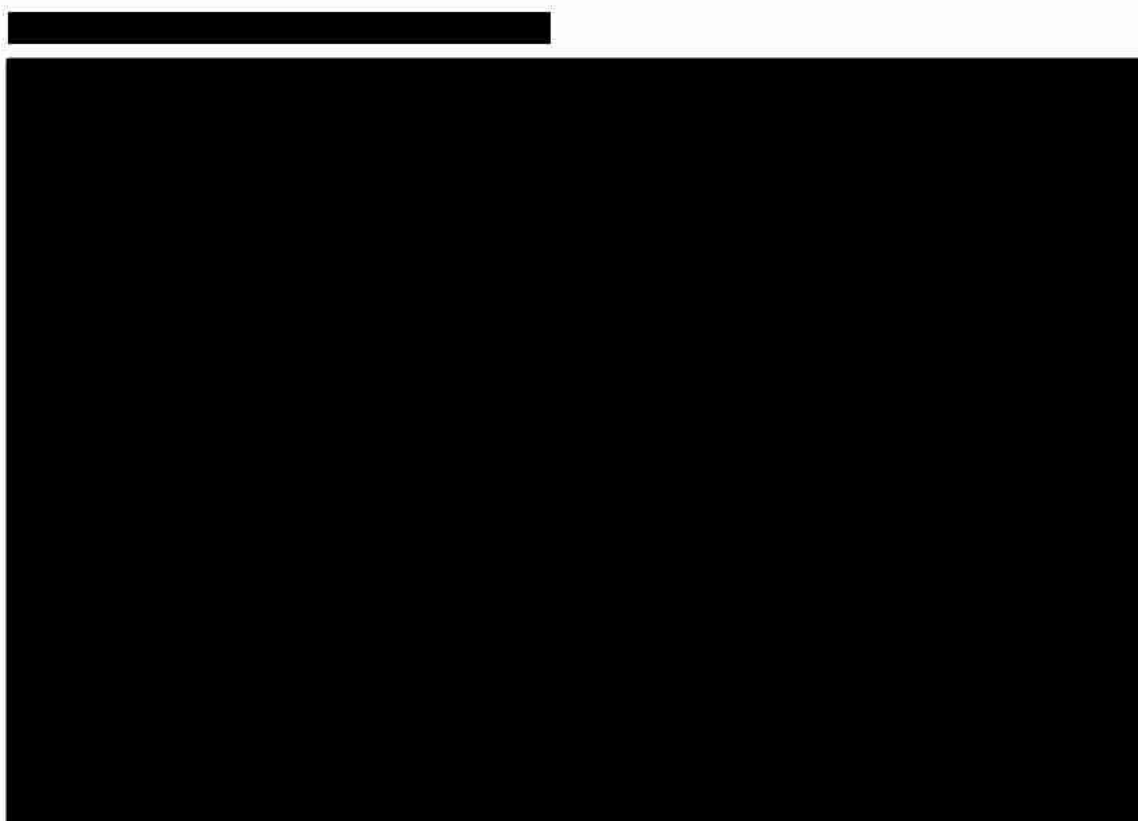
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

7.3.4.1 Dopasowanie statystyczne (AIC/BIC)

W [Redacted] i [Redacted] przedstawiono wyniki AIC i BIC dla modeli parametrycznych dopasowanych do TTD odpowiednio w grupie GC i DGC.

[Redacted text block]

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

7.3.4.2 Wizualne dopasowanie do wykresu KM

Dopasowania modeli PRS dla ramienia GC i DGC przedstawiono na i .

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.4.3 Ekstrapolacje długoterminowe

Długoterminowe ekstrapolacje dla wszystkich dopasowanych modeli do danych PRS ramienia GC i DGC przedstawiono odpowiednio na [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.5 Metodologia analiz przeżycia dla komparatorów pośrednich (nieobjętych badaniem klinicznym)

Wyniki kliniczne dla komparatorów nieuwzględnionych w badaniu NIAGARA zostały modelowane przy zastosowaniu HR uzyskanych z dwóch porównań pośrednich (ang. *indirect treatment comparison*, ITC), w których analizowane schematy, tj. chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat GC), a następnie brak leczenia lub niwolumab w leczeniu uzupełniającym, oraz chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat ddMVAC) porównywano z ramieniem kontrolnym badania NIAGARA, tj. chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat GC). W podrozdziałach 7.3.5.1 i 7.3.5.2 przedstawiono podsumowanie metod ITC i danych wejściowych do modelu odpowiednio dla odpowiednich schematów.

7.3.5.1 Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie (GC) i niwolumab w leczeniu uzupełniającym

ITC między GCN i GC oparto na danych z badania III fazy NIAGARA i badania CheckMate 274 (Bajorin 2021). Niniejszy podrozdział zawiera podsumowanie metod i wyników ITC wykorzystanych w modelu. Szczegóły dotyczące ITC między GCN, a GC przedstawiono w osobnym dokumencie (AZ ITC 2025).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

114

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.8 Modelowanie przejść między stanami zdrowia

7.3.8.1 Przejścia ze stanu zdrowia EF

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.8.2 Przejścia ze stanu zdrowia RD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.9 Walidacja wyników modelowanych w porównaniu z wynikami badań klinicznych

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, likely detailing the validation of model results against clinical trial data.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4 Populacja

Populację docelową w modelu stanowili pacjenci z MIBC kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, których stan zdrowia pozwala na przeprowadzenie radykalnej cystektomii. Populacja ta jest zgodna z populacją badania NIAGARA i pozwoleniem na dopuszczenie durwalumabu do obrotu. Podstawowa charakterystyka grupy pacjentów wchodzących do modelu pochodziła z badania NIAGARA ([REDACTED]).

[REDACTED]

W przypadku zatwierdzenia, durwalumab będzie stosowany jako leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z chemioterapią przed radykalną cystektomią oraz jako monoterapia adjuwantowa po radykalnej cystektomii.

7.5 Zdarzenia niepożądane

Koszty i wpływ zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) dla schematów GC i DGC na jakość życia (HRQoL) zostały ujęte jako jednorazowa korekta na początku horyzontu czasowego modelu. Ponieważ czas trwania leczenia był ograniczony do pierwszego roku modelu, wpływ działań niepożądanych prawdopodobnie narastał na wczesnym etapie horyzontu czasowego modelu.

Zdarzenia niepożądane w modelu zostały ograniczone do zdarzeń stopnia 3/4, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia badania NIAGARA przy użyciu wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE). Jest to uważane za standardowe podejście, ponieważ zdarzenia stopnia 3/4 są prawdopodobnie bardziej kosztowne niż zdarzenia stopnia 1/2.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących schematy DGC i GC oparto na zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły w zestawie analiz bezpieczeństwa badania NIAGARA, natomiast zdarzenia niepożądane dla innych leków porównawczych uzyskano z odpowiednich badań. W przypadku terapii spoza badania NIAGARA prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych obliczono jako sumę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie neoadjuwantowym badania NIAGARA w ramieniu GC oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie adjuwantowym z odpowiedniego kluczowego badania leczenia adjuwantowego.

Odsetki AE włączone do modelu przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie	DGC	GC	GCN	ddMVAC
Anemia	■	■	■	■
Wzrost poziomu lipazy	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■
Spadek liczby neutrofili	■	■	■	■
Zakażenie układu moczowego	■	■	■	■
Źródło	■	■	■	■

AE - zdarzenie niepożądane; CTCAE - wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NA - nie dotyczy; NR - nie raportowano;

7.6 Jakość życia - użyteczności stanu zdrowia

Dane dotyczące jakości życia w modelu zostały opracowane na podstawie danych zebranych w badaniu NIAGARA. W badaniu NIAGARA jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. W analizie podstawowej modelu wartości użyteczności stanu zdrowia wygenerowano za pomocą algorytmu 5L do 3L, zgodnie z wymogami NICE.

Dane EQ-5D-5L zbierano na początku badania, w 1. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej), aż do przerwania leczenia. Po przerwaniu leczenia dane EQ-5D-5L zbierano w 30 dniu, w 2. i 3. miesiącu, a następnie co 8 tygodni, aż do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: nawrót choroby, kolejna terapia lub przerwanie badania.

Do oszacowania statystycznego związku między użytecznością, a stanem zdrowia (zdefiniowanym przez nawrót lub status leczenia) wykorzystano metodę modeli mieszanych powtarzanych pomiarów (ang. *mixed models for repeated measures*, MMRM). Metoda ta uwzględnia autokorelację wyniku użyteczności u każdego pacjenta i jest odpowiednia w przypadku losowego braku danych. Estymację oparto na metodzie ograniczonego maksymalnego prawdopodobieństwa (ang. *restricted maximum likelihood method*). Przeprowadzono analizy jedno- i wieloczynnikowe, dopasowując modele obejmujące wymienione poniżej współzmiennne (i) osobno, (ii) razem z otrzymanym leczeniem oraz (iii) ich interakcję:

- (Randomizowane) Leczenie;
- Status nawrotu (przed nawrotem, po nawrocie);
- Leczenie + Status nawrotu;
- Leczenie + Status nawrotu + Leczenie* Status nawrotu (z uwzględnieniem obu terminów i ich interakcji).

Tab. 23. Podsumowanie statystyk użyteczności (wyniki EQ-5D-5L, BICR).

Leczenie	Scenariusz	Pacjenci	Obserwacje	Średnia (SD)	Mediana [IQR]	Min	Max
Terapie zbiorczo	Przed nawrotem	■	■	■	■	■	■
	Po nawrocie	■	■	■	■	■	■

BICR - niezależny zaślepiiony przegląd; EQ-5D-5L – kwestionariusz EuroQol, 5 wymiarów, 5 poziomów; IQR - rozstęp międzykwartylowy; SD - odchylenie standardowe.

Ponieważ model bez współzmiennnej dla leczenia skutkował najlepszym dopasowaniem statystycznym, użyteczności zastosowane w analizie podstawowej modelu były specyficzne dla stanu zdrowia, a nie dla leczenia. Oszacowania przed nawrotem i po nawrocie zbiorczo w ramionach leczenia wykorzystano w modelu ekonomicznym do reprezentowania odpowiednio użyteczności stanów zdrowia EF i RD (Tab. 24). Przyjęto te same wartości użyteczności stanu zdrowia dla wszystkich komparatorów w modelu.

Tab. 24. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu w oparciu o krańcowe średnie (wyniki EQ-5D-5L, BICR).

Stan zdrowia	Użyteczność [95% CI]	Źródło
EF	■	Badanie NIAGARA
RD	■	

BICR - zaślepiiony niezależny przegląd centralny; CI - przedział ufności; EF: stan zdrowia wolny od zdarzenia; RD - stan zdrowia nawrót choroby.

Wartości użyteczności specyficzne dla leczenia zostały uwzględnione w modelu kosztów-efektywności jako wariant analizy wrażliwości (Tab. 25). W niniejszym scenariuszu przyjęto, że użyteczności stanu zdrowia dla GCN są równe użytecznościom specyficznym dla DGC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA oraz że użyteczności stanu zdrowia dla ddMVAC są równe użytecznościom specyficznym dla GC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA. W niniejszym scenariuszu założono, że koszty związane z AE są uchwycone w użyteczności stanu EF specyficznym dla leczenia i zostały one ustawione na zero, aby uniknąć potencjalnego podwójnego liczenia.

Tab. 25. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu (specyficzne dla leczenia, wyniki EQ-5D-5L, BICR).

Stan zdrowia i leczenie	Użyteczność	SE	Źródło
Stan zdrowia EF			Badanie NIAGARA
DGC	■	■	
GC	■	■	
GCN	■	■	
ddMVAC	■	■	
Stan zdrowia RD			
DGC	■	■	
GC	■	■	
GCN	■	■	
ddMVAC	■	■	

BICR - niezależny zaślepiiony przegląd.

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia

Wpływ związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w modelu jako jednorazowa utrata QALY dla każdego zdarzenia niepożądanego, z uwzględnieniem czasu trwania i zastosowana w ujęciu bezwzględny. Utrata użyteczności w związku z AE została zastosowana w pierwszym cyklu leczenia dla pacjentów wchodzących do modelu, przy założeniu, że AE prawdopodobnie wystąpią bardzo szybko po rozpoczęciu leczenia i będą wymagały jedynie opieki w przypadkach nagłych.

Spadek użyteczności i oczekiwany czas trwania dla każdego AE pochodzą z opublikowanej literatury lub wcześniejszych ocen NICE. [REDACTED]

Tab. 26. Utraty użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi użyte w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost poziomu lipazy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spadek liczby neutrofili	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zakażenie układu moczowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.7 Dalsze leczenie

Model uwzględnia koszty leczenia po progresji choroby (tj. u pacjentów w stanie nawrotu). W modelu uwzględniono koszty maksymalnie dwóch kolejnych linii leczenia (2L i 3L). Stały koszt terapii po progresji został zastosowany do odsetka pacjentów z progresją w każdym cyklu modelu dla każdej terapii 2L i 3L. Założono, że wszyscy pacjenci z progresją, zarówno po pierwszym (terapia 2L), jak i drugim nawrocie (terapia 3L), otrzymają kolejne leczenie.

Stały koszt terapii po progresji obliczono, łącząc:

- koszty nabycia, podania i monitorowania na cykl dla każdej terapii.
- czas trwania leczenia dla każdej terapii,
- odsetek pacjentów, którzy otrzymali każdą terapię.

Model globalny w ramach leczenia po progresji analizuje osobno poszczególne substancje czynne, a nie całe terapie stosowane w leczeniu raka pęcherza moczowego. W związku z tym, suma odsetków pacjentów, którzy otrzymali poszczególne substancje czynne nie sumuje się do 100%. Powoduje to jednak podwójne naliczenie niektórych kosztów podania leków czy kosztów monitorowania leczenia w przypadku leków podawanych jednocześnie w ramach terapii. Stąd w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono jedynie koszty nabycia leków w ramach 2L i 3L.

[REDACTED] Uwzględniono standardowe schematy leczenia - zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto, że w pierwszej kolejności będą rozpatrywane schematy o najwyższej skuteczności (oparte o immunoterapię, jeśli to

możliwe). Chemioterapię pojedynczymi substancjami uwzględniono w kolejnej linii leczenia (3L).

Tab. 27. Rozkład leczenia w ramach 2L w zależności od ramienia leczenia okołoperacyjnego / neoadjuwantowego.

Ramię	awelumab	niwolumab	karboplatyna	cisplatyna	gemcytabina	EV
DGC						
GC						0,0%
GCN						
ddMVAC					100,0%	0,0%

EV-enfortumab wedotyny.

W przypadku kolejnych terapii w ramach 3L założono równy udział wszystkich możliwych opcji terapeutycznych niezależnie od wcześniej stosowanej terapii (zgodnie z założeniami modelu globalnego).

Tab. 28. Struktura leczenia w ramach 3L bez względu na stosowane wcześniej leczenie.

	pembrolizumab	karboplatyna	cisplatyna	gemcytabina	paklitaksel	EV
Odstetek	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%

7.8 Dawkowanie

Leczenie neoadjuwantowa i adjuwantowe

Dawki wymagane dla każdego leczenia obliczono, łącząc schematy dawkowania oraz dane dotyczące średniej masy ciała pacjenta lub powierzchni ciała (w stosownych przypadkach).

Ze względu na różnice w długości cykli leczenia między modelowanymi schematami (np. cykl leczenia GC wynosi 21 dni, a ddMVAC 14 dni) oraz w ramach modelowanych schematów (np. cykle leczenia durwalumabem wynoszą 21 dni w leczeniu neoadjuwantowym i 28 dni w leczeniu adjuwantowym), koszty leczenia szacowano tygodniowo, począwszy od pierwszej dawki leczenia neoadjuwantowego w cyklu 0. Następnie szacowane koszty nabycia i podania leku zostały przeniesione na cykle 28-dniowe.

Schematy leczenia neoadjuwantowe i adjuwantowego przedstawiono w Tab. 29 i Tab. 30. Dawkowanie dla schematów DGC i GC zostało opracowane na podstawie badania NIAGARA i przedstawia się następująco:

- durwalumab: 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną z cisplatyną (GC) raz na 3 tygodnie przez 4 cykle jako leczenie neoadjuwantowe; oraz 1500 mg raz na 4 tygodnie przez 8 cykli jako leczenie adjuwantowe;
- GC: 1000 mg/m² gemcytabiny w 1. i 8. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z 70 mg/m² cisplatyny w 1. dniu co 3 tygodnie przez łącznie 4 cykle.

W przypadku leków spoza badania NIAGARA dawkowanie opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i/lub odpowiednich badań, które posłużyły do określenia względnego efektu leczenia w badaniu ITC:

- GCN: 240 mg niwolumabu co 2 tygodnie do nawrotu choroby, ale z maksymalnym czasem trwania leczenia 12 miesięcy (Bajorin 2021); dawkowanie GC było zgodne z dawkowaniem w ramieniu GC badania NIAGARA;
- ddMVAC: 30 mg/m² metotreksatu w 1. dniu co 2 tygodnie w skojarzeniu z 3 mg/m² winblastyny w 2. dniu co 2 tygodnie, z 30 mg/m² doksorubicyny w 2. dniu co 2 tygodnie i 70 mg/m² cisplatyny w 2. dniu co 2 tygodnie, łącznie 4 cykle (Flaig 2021).

Tab. 29. Schematy leczenia neoadjuwantowego.

Ramię	Lek	Dawka	Długość cykli (dni)	Liczba podań w cyklu	Droga podania
DGC	Durwalumab	1 500	21	1	IV
	Gemcytabina	1 000	21	2	IV
	Cisplatyna	70	21	1	IV
GC	Gemcytabina	1 000	21	2	IV
	Cisplatyna	70	21	1	IV
GCN	Gemcytabina	1 000	21	2	IV
	Cisplatyna	70	21	1	IV
	Nivolumab	NA	21	NA	IV
ddMVAC	Metotreksat	30	14	1*	IV
	Winblastyna	3	14	1*	IV
	Doksorubicyna	30	14	1*	IV
	Cisplatyna	70	14	1*	IV

*podanie leku odbywa się 1. dnia w przypadku metotreksatu i 2. dnia w przypadku wszystkich innych terapii; w związku z tym ddMVAC wymaga 2 podań na cykl leczenia; IV: dożylnie; NA - nie dotyczy.

Tab. 30. Schematy leczenia adjuwantowego

Ramię	Lek	Dawka	Długość cykli (dni)	Liczba podań w cyklu	Droga podania
DGC	Durwalumab	1 500	28	1	IV
	Gemcytabina	NA	28	NA	IV
	Cisplatyna	NA	28	NA	IV
GCN	Gemcytabina	NA	14	NA	IV
	Cisplatyna	NA	14	NA	IV

Ramię	Lek	Dawka	Długość cykli (dni)	Liczba podań w cyklu	Droga podania
	Nivolumab	240	14	1	IV

IV: dożylnie; NA - nie dotyczy.

Leczenie systemowe po progresji

W celu określenia dawkowania dla terapii stosowanych po progresji wykorzystano Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i/lub badania kluczowe dla każdego leczenia. Przyjęto założenie, że lek w ramach kolejnej terapii jest stosowany w monoterapii, jeśli Charakterystyka Produktu Leczniczego określa co najmniej jedno wskazanie do monoterapii w przypadku raka pęcherza moczowego lub raka urotelialnego. Jeśli dany lek nie był wskazany w monoterapii, rozważano jego stosowanie w skojarzeniu. W przypadku, gdy leczenie nie miało wskazania do leczenia raka pęcherza moczowego lub raka urotelialnego, sprawdzono wytyczne ESMO 2022 w celu zdefiniowania stosowania poza wskazaniami, w tym dawkowania, stosowania w skojarzeniu oraz identyfikacji badania kluczowego. Jeśli dany lek był stosowany w więcej niż jednej kombinacji, zakładano równą częstość stosowania w ramach każdej terapii; dawkowanie i częstotliwość podawania uśredniono dla każdej terapii w różnych kombinacjach.

Tab. 31. Schematy leczenia po progresji.

Lek	Dawka	Jednostka	Długość cykli (dni)	Liczba podań w cyklu	Źródło
awelumab	800	mg	14	1	Bavencio ChPL
niwolumab	240	mg	14	1	Opdivo ChPL
pembrolizumab	200	mg	21	1	Keytruda ChPL
karboplatyna	4,50	mg* (GFR+25)	21	1	ESMO 2022, Santis 2012
cisplatyna	70	mg/m ²	24,5 (28 / 21)	1	Maase 2000, van der Heijden 2023
gemcytabina	1 000	mg	23,3(21 / 28 / 21)	2,3 (2 / 3 / 2)	ESMO 2022, Santis 2012, Maase 2000, van der Heijden 2023
paklitaksel	175	mg/m ²	21	1	ESMO 2022, Bellmunt 2017
enfortumab wedotyny	1,25	mg/kg	28	3	Padcev ChPL

Względna intensywność dawki (RDI)

W obliczeniach kosztów nabycia leków uwzględniono względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) każdego leku w celu uwzględnienia rzeczywistej dawki otrzymywanej przez pacjentów z uwzględnieniem przerw w leczeniu i modyfikacji dawki.

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

[illegible]

Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe

63

(Tab. 34). Żaden pacjent nie kontynuował leczenia neoadjuwantowego ani adjuwantowego w badaniu NIAGARA do daty odcięcia danych; dlatego obserwowane proporcje pacjentów, którzy otrzymali każdy cykl leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, można było wykorzystać bezpośrednio, bez konieczności ekstrapolacji poza obserwowany okres badania.

W ramieniu DGC badania NIAGARA pacjenci mogli otrzymać do czterech dawek neoadjuwantowego durwalumabu (jedno podanie na cykl), do czterech cykli neoadjuwantowego GC (dwie dawki gemcytabiny i jedna dawka cisplatyny na cykl leczenia) oraz do ośmiu cykli leczenia adjuwantowego durwalumabem. Pierwszą dawkę leczenia adjuwantowego zastosowano w cyklu modelu odpowiadającym zaplanowanemu podaniu pierwszego cyklu leczenia adjuwantowego (np. w 24 tygodniu w przypadku adjuwantowego leczenia durwalumabem). Takie podejście pozwoliło na uwzględnienie okresu wolnego od leczenia przed i po RC obserwowanego w badaniu NIAGARA (Tab. 34).

Tab. 34. Odsetki pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia w modelu - DGC i GC.

Warunki leczenia	Cykl leczenia	Tydzień*	Odsetek (%) pacjentów otrzymujących leczenie		
			Ramię DGC		Ramię GC
			Durwalumab	GC	
neoadjuwantowe	1	0	██████	██████	██████
	2	3	██████	██████	██████
	3	6	██████	██████	██████
	4	9	██████	██████	██████
% otrzymujących leczenie adjuwantowe			██████	██████	██████
adjuwantowe	1	24	██████	-	-
	2	28	██████	-	-
	3	32	██████	-	-
	4	36	██████	-	-
	5	40	██████	-	-
	6	44	██████	-	-
	7	48	██████	-	-
	8	52	██████	-	-

NA - nie dotyczy; *liczba tygodni dla różnych komparatorów może nie odpowiadać cyklowi ze względu na różnice w długości cyklu leczenia.

W przypadku komparatorów pośrednich zastosowano podobne podejście w celu uzyskania danych wejściowych modelu dla ToT (Tab. 35 i Tab. 36).

W przypadku ToT komparatora ddMVAC, raportowane odsetki z badania VESPER wśród pacjentów, którzy mieli różną liczbę cykli chemioterapii, zostały wykorzystane jako źródło odsetków pacjentów leczonych w każdym cyklu modelu (Culine 2023).

Tab. 35. Odsetek pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia w modelu - ddMVAC.

Warunki leczenia	Cykl leczenia	Odsetek (%) pacjentów otrzymujących leczenie	
		Tydzień	ddMVAC
neoadjuwantowe	1	0	██████
	2	2	██████

Warunki leczenia	Cykl leczenia	Tydzień	Odsetek (%) pacjentów otrzymujących leczenie - ramię GCN	
			GC	Niwolumab
	18	58	-	■
	19	60	-	■
	20	62	-	■
	21	64	-	■
	22	66	-	■
	23	68	-	■
	24	70	-	■
	25	72	-	■
	26	74	-	■
	27	76	-	■

NA - nie dotyczy; PD-L1: ligand programowanej śmierci 1; *Liczba tygodni dla różnych komparatorów może nie odpowiadać cyklowi ze względu na różnice w długości cyklu leczenia.

Leczenie systemowe po progresji

Czas trwania leczenia dla terapii stosowanych po progresji przyjęto na podstawie danych literaturowych. W przypadku terapii stosowanych zarówno w 2, jak i 3 linii w modelu przyjęto jeden, średni czas trwania leczenia na podstawie odpowiedniej literatury ze względu na ograniczenia modelu. W przypadku cisplatyny czas trwania leczenia oszacowano jako średnią czasu trwania w skojarzeniu z gemcytabiną lub w skojarzeniu z gemcytabiną i niwolumabem. W przypadku gemcytabiny czas trwania leczenia oszacowano jako średnią czasu trwania w skojarzeniu z cisplatyną, karboplatiną lub cisplatyną i niwolumabem.

Tab. 37. Czas trwanie leczenia dla terapii stosowanych w 2L i 3L.

Terapia	Czas trwania leczenia, mies.	Źródło
awelumab	■	■
niwolumab	■	■
pembrolizumab	■	■
enfortumab wedotyny	■	■
karboplatyna	■	■
cisplatyna	■	■
docetaksel	■	■
gemcytabina	■	■
paklitaksel	■	■

7.10 Parametry kosztowe

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

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

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - durwalumab - [REDACTED],
 - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dan za wrzesień 2025 r.; Komunikat DGL) oraz Obwieszczenia MZ;
 - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych oszacowano na podstawie okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. (Uchwały Rady NFZ) oraz wielkości kwoty refundacji za 2024 r. (Raport refundacyjny);
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ z dnia 21 lipca 2025 r.

Wycenę punktu, w zależności od kategorii kosztów, przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

7.10.1 Koszty zakupu leków

W wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) koszt durwalumabu przyjęto na poziomie [REDACTED]

W wariantcie analizy z RSS koszt zakupu gemcytabiny przyjęto na poziomie 0,07 PLN/mg, koszt cisplatyny - 0,63 PLN/mg, koszt niwolumabu - 41,32 PLN/mg, koszt metotreksatu - 0,06 PLN/mg, koszt doksorubicyny - 0,74 PLN/mg, koszt awelumabu - 12,43 PLN/mg, koszt pembrolizumabu - 74,77 PLN/mg, koszt enfortumabu wedotyny - 89,93 PLN/mg, koszt karboplatyny - 0,25 PLN/mg i koszt paklitakselu - 0,40 PLN/mg.

W wariantcie analizy bez RSS koszt zakupu gemcytabiny przyjęto na poziomie 0,09 PLN/mg, koszt cisplatyny - 0,66 PLN/mg, koszt niwolumabu - 67,72 PLN/mg, koszt metotreksatu - 0,06 PLN/mg, koszt doksorubicyny - 1,21 PLN/mg, koszt awelumabu - 18,66 PLN/mg, koszt

pembrolizumabu - 149,28 PLN/mg, koszt enfortumabu wedotyny - 161,02 PLN/mg, koszt karboplatyny - 0,31 PLN/mg i koszt paklitakselu - 0,60 PLN/mg.

Winblastyna nie jest finansowana w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii), w związku z tym przyjęto, że płatnik nie ponosi dodatkowych kosztów.

W Tab. 38 przedstawiono zestawienie kosztów zakupu leków za mg w wariantach z RSS i bez RSS.

Tab. 38. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg - analiza z RSS, PLN/mg		Koszt na mg - analiza bez RSS, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
durwalumab	■	■	■	■
gemcytabina	0,07	0,07	0,09	0,09
cisplatyna	0,63	0,63	0,66	0,66
niwolumab	41,32	41,32	67,72	67,72
metotreksat	0,06	0,06	0,06	0,06
doksorubicyna	0,74	0,74	1,21	1,21
winblastyna	0,00	0,00	0,00	0,00
awelumab	12,43	12,43	18,66	18,66
pembrolizumab	74,77	74,77	149,28	149,28
enfortumab wedotyny	89,93	89,93	161,02	161,02
karboplatyna	0,25	0,25	0,31	0,31
paklitaksel	0,40	0,40	0,60	0,60

7.10.2 Koszty podania leków

W modelu ekonomicznym przyjęto, że następujące założenia do oszacowania kosztów podania leków:

- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (durwalumab, niwolumab, pembrolizumab, enfortumab wedotyny, awelumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu,
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (gemcytabina, cisplatyna, metotreksat, doksorubicyna, karboplatyna) będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. W przypadku leków doustnych przyjęto;
- w przypadku podania dwóch leków jednego dnia naliczany jest tylko jeden koszt podania (założenie).

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 72/2025/DGL z dnia 24 kwietnia 2025 r. (programy lekowe) oraz Zarządzeniem Nr 71/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r. (chemioterapia) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,83 PLN/pkt w przypadku programów lekowych i 1,82 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 39. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	892,64*
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	709,02**

*wycena punktowa x 1,83 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach); *wycena punktowa x 1,82 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

7.10.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania okołooperacyjnego leczenia durwalumabem oraz terapii stosowanych ramach programu lekowego przyjęto jako kosztu diagnostyki i monitorowania w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia raka urotelialnego;
- dla schematów chemioterapii stosowanych w ramach leczenia neoadjuwantowego koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie raz na miesiąc);
- dla schematów chemioterapii stosowanych w ramach leczenia systemowego (po progresji) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie raz na dwa miesiące).

Koszty świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 72/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r. (programy lewkowe) oraz Zarządzeniem Nr 71/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r. (chemioterapia) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,83 PLN/pkt w przypadku programów lekowych i 1,82 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/tydz.
5.08.08.0000193	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii	2 045,95	3 752,27*	71,91
5.08.08.0000194	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii	1 434,80	2 631,42*	50,43

*wycena punktowa x 1,83 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach)

Tab. 41. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii - leczenie neoadjuwantowe (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN	Koszt, PLN/ tydz.
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	491,59*	113,05**

*wycena punktowa x 1,82 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach); ** przyjęto rozliczenie raz na miesiąc (nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące).

Tab. 42. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii - leczenie systemowe (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN	Koszt, PLN/ tydz.
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	491,59*	56,53**

*wycena punktowa x 1,82 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach); ** przyjęto rozliczenie raz na dwa miesiące (nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące).

7.10.4 Koszty radykalnej cystektomii

Koszty związane z radykalną cystektomią zostały zastosowane w modelu u pacjentów poddawanych zabiegowi. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do RC w poszczególnych grupach zostały określone na podstawie danych z badania NIAGARA. W przypadku ramion kontrolnych spoza badania założono, że odsetek pacjentów poddanych cystektomii jest równy odsetkowi w grupie GC badania NIAGARA (Tab. 43).

Tab. 43. Częstość RC w poszczególnych grupach.

Terapia	Radykalna cystektomia	Źródło
DGC	88,00%	NIAGARA, interwencja
GC	83,20%	NIAGARA, ramię kontrolne
GCN	83,20%	założono jak dla GC
ddMVAC	83,20%	założono jak dla GC

Koszty częściowej cystektomii w modelu przyjęto jako 0 ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów poddawanych częściowej cystektomii w badaniu NIAGARA. Koszt radykalnej cystektomii oszacowano jako średni koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: L21: Kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki lub L22: Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ z dnia 21 lipca 2025 r. z uwzględnieniem wyceny punktu na podstawie Obwieszczenia Prezesa AOTMiT.

Tab. 44. Koszt radykalnej cystektomii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011021	Kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki	19 780	36 395,20*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	17 949	33 026,16*
średnia			34 710,68

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

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia kosztów radykalnej cystektomii.

7.10.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badań klinicznych NIAGARA, CheckMate 274 (Bajorin 2021), SWOG S1314 (Flaig 2021) w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono: anemię, wzrost poziomu lipazy, neutropenię, spadek liczby neutrofili i zakażenie układu moczowego. Biorąc pod uwagę, że w modelu ekonomicznym analizowane są zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, przyjęto, że leczenie takich zdarzeń wymaga hospitalizacji.

Koszty pojedynczych zdarzeń oszacowano uwzględniając wycenę punktową na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ z dnia 21 lipca 2025 r. oraz wycenę punktu na poziomie 1,84 PLN/pkt na podstawie Obwieszczenie Prezesa AOTMiT.

Anemia, neutropenia, spadek liczby neutrofili

W przypadku anemii, neutropenii i spadku liczby neutrofili przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń oszacowano jako średnią ważoną kosztu hospitalizacji w grupach JGP i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP).

Tab. 45. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia anemii, neutropenii i spadku liczby neutrofili (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji*	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55077	9 862	18 146,08**
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67076	2 988	5 497,92**
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19498	417	767,28**
średnia ważona				9 764,64

*na podstawie Statystyk JGP; **wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Wzrost poziomu lipazy

W przypadku wzrostu poziomu lipazy przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: G37 (ostre zapalenie trzustki).

Tab. 46. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia wzrostu poziomu lipazy (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).

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

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

Zakażenie układu moczowego

Dla zakażenia układu moczowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych).

Tab. 47. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).

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

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

W Tab. 48 przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które w modelu naliczane są w pierwszym cyklu.

Tab. 48. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
anemia	9 764,64	9 764,64
wzrost poziomu lipazy	9 190,80	9 190,80
neutropenia	9 764,64	9 764,64
spadek liczby neutrofili	9 764,64	9 764,64
zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

7.10.6 Koszty opieki końca życia

Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej) przyjęto na podstawie innych zleceń w leczeniu raka urotelialnego. Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 49. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia	9 988,93	9 988,93	AE Opdivo 2023, AE Opdivo 2025
	21 646,15	21 646,15	AE Padcev 2025, AE Balversa 2025
	13 941,89	13 941,89	AE Bavencio 2021
	15 192,32	15 192,32	średnia

7.11 Dyskontowanie

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

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

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

7.12 Kluczowe założenia modelu

Zaproponowane podejście wykorzystuje następujące kluczowe założenia (Tab. 50).

Tab. 50. Kluczowe założenia modelowania.

Komponent	Założenie	Uzasadnienie
Horyzont czasowy	Dożywotni horyzont reprezentował 36 lat w modelu.	Gdy kohorta osiąga 36 rok modelowania, mniej niż 0,5% pacjentów pozostaje przy życiu.
Wskaźnik przeżycia	Wskaźnik przeżycia pacjentów nie powinien przekraczać wartości dla ogólnej populacji (kohorty dopasowane pod względem wieku i płci).	Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z rakiem pęcherza moczowego mieli niższe ryzyko śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną, która generalnie jest zdrowsza niż pacjenci rekrutowani do badania NIAGARA.
Przeżycie po nawrocie	Uwzględniono jedynie wpływ kolejnych terapii na koszty, zakładając, że ich wpływ na przeżycie jest domyślnie uwzględniony w źródłach danych dla przejść.	Wpływ koszyka kolejnych terapii na wyniki kliniczne u pacjentów z nawrotem choroby jest wychwycony w modelowanych oszacowaniach przeżycia po nawrocie choroby.
Leczniczy efekt terapii	Efekt leczniczy nie został wyraźnie uchwycony w modelu. Jednak modele ekstrapolacji przeżycia dla efektów klinicznych zostały wybrane w taki sposób, aby ryzyko nawrotu choroby i zgonu przed nawrotem zmniejszało się stopniowo po pięciu latach	Założenie to jest poparte opiniami ekspertów klinicznych, które sugerują, że pacjenci z MIBC, którzy pozostają wolni od zdarzenia / choroby przez pięć lat, są uznawani za funkcjonalnie wyleczonych, a następnie wypisywani z opieki.
Źródła danych dla neoadjuwantowego GC	Komponent leczenia GC w leczeniu okołooperacyjnym innym niż DGC został oparty na danych z ramienia GC badania NIAGARA.	Założono, że pacjenci otrzymywali identyczną terapię jak w badaniu NIAGARA podczas stosowania niwolumabu w fazie adjuwantowej, ponieważ terapie te są wskazane po RC, co sugeruje, że leczenie neoadjuwantowe jest identyczne wśród komparatorów okołooperacyjnych.
Schemat dawkowania kolejnej terapii	Założono, że kolejne terapie były stosowane jako monoterapia, jeśli było to wskazane zgodnie z ChPL/badaniami pilotażowymi. W przypadku kombinacji leczenia, przyjęto równe udziały w kombinacjach dla każdego pojedynczego leku, definiując dane wejściowe (dawka, czas trwania) na średnim poziomie.	Wybrano podejście pragmatyczne w celu obliczenia wymaganej dawki i czasu trwania leczenia dla leczenia wskazanego tylko w skojarzonym stosowaniu w ramach kilku kombinacji.
Czas trwania późniejszej terapii	Czas trwania kolejnego leczenia był określany na podstawie kluczowego badania leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego mierzonego medianą ToT lub medianą PFS w zastępstwie mediany ToT.	Jeśli mediana czasu leczenia nie była dostępna z badań kluczowych dla kolejnych terapii, przyjmowano medianę PFS/EFS, która została przyjęta jako wskaźnik zastępczy dla ToT, ponieważ większość kolejnych terapii jest podawana do czasu nawrotu.

Komponent	Założenie	Uzasadnienie
Rozkład kolejnej terapii	Założono, że wszyscy pacjenci z progresją w modelu otrzymują kolejne leczenie. [REDACTED]	[REDACTED]
Opcje dalszego leczenia w 3L	Założono, że kolejne leczenie 3L jest jednakowe bez względu na wcześniejsze leczenie. Uwzględniono terapie stosowane i finansowane w Polsce.	Ponieważ obecne wytyczne w BC nie określają stosowania terapii IO u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na IO, założono, że do czasu osiągnięcia przez pacjentów 3L, pozostałe opcje leczenia są ograniczone do schematów opartych na chemioterapii.
Koszty opieki końca życia	Założono, że koszty opieki końca życia reprezentują opiekę paliatywną świadczoną pacjentom na krótko przed śmiercią.	Zgodnie z NICE 2022; pacjenci doświadczają wyższych kosztów medycznych na krótko przed śmiercią.
Zdarzenia niepożądane	Koszty i użyteczność związane z AE stopnia 3/4 zostały zastosowane w 1. cyklu modelu do odsetka pacjentów doświadczających każdego AE.	Zakłada się, że większość poważnych zdarzeń niepożądanych występuje wkrótce po rozpoczęciu leczenia, a pacjenci, u których nadal występują zdarzenia niepożądane stopnia 3/4, prawdopodobnie przerwą leczenie. Wpływ AE na śmiertelność i przerwanie leczenia jest pośrednio uwzględniony w efektach ocenianych w badaniu NIAGARA.
Wartości użyteczności w różnych terapiach	Założono, że użyteczności stanu zdrowia EF i RD są równe między komparatorami.	Analiza MMRM potwierdziła, że najlepiej dopasowanym modelem do użyteczności był model wykorzystujący kowariancję dla "statusu nawrotu". W związku z tym zastosowano jednakowe użyteczności dla stanu zdrowia dla interwencji i wszystkich komparatorów w modelu, podczas gdy użyteczności różniły się w zależności od stanu zdrowia.

2L - leczenie drugiej linii; 3L - leczenie trzeciej linii; AE - zdarzenia niepożądane; EF - wolny od zdarzenia; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia; MMRM - modele mieszane dla powtarzanych pomiarów; PFS - przeżycie wolne od progresji; ToT - czas trwania leczenia.

7.13 Podsumowanie parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 51. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	chorzy z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową	Zgodnie z analizowanym wskazaniem i badaniem NIAGARA	7.4
Model TTR dla DGC i GC			7.3.2
Model TTD dla DGC i GC			7.3.3
Model PRS dla DGC i GC			7.3.4
HR TTR/TTD dla GCN vs GC			7.3.5.1
PRS dla GCN			
HR TTR/TTD dla ddMVAC vs GC			7.3.5.2
PRS dla ddMVAC			
Podstawowa użyteczność stanu zdrowia			7.6
Zdarzenia niepożądane	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	NIAGARA, Bajorin 2021, Flaig 2021	7.5
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 26	dane literaturowe	7.6
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

Tab. 52. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ		NFZ + pacjent	
Koszty zakupu leków, PLN/mg - z RSS/bez RSS				
durwalumab	■	■	■	■
gemcytabina	0,07	0,09	0,07	0,09
cisplatyna	0,63	0,66	0,63	0,66
niwolumab	41,32	67,72	41,32	67,72
metotreksat	0,06	0,06	0,06	0,06

Parametry	NFZ		NFZ + pacjent	
doksorubicyna	0,74	1,21	0,74	1,21
winblastyna	0,00	0,00	0,00	0,00
awelumab	12,43	18,66	12,43	18,66
pembrolizumab	74,77	149,28	74,77	149,28
enfortumab wedotyny	89,93	161,02	89,93	161,02
karboplatyna	0,25	0,31	0,25	0,31
paklitaksel	0,40	0,60	0,40	0,60
Koszty podania terapii, PLN				
program lekowy (durwalumab, niwolumab, pembrolizumab, enfortumab wedotyny, awelumab)	892,64		892,64	
chemioterapia (gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna, metotreksat, doksorubicyna, paklitaksel)	709,02		709,02	
Koszty monitorowania, PLN/tydz.				
DGC - I rok	71,91		71,91	
DGC - II rok	50,43		50,43	
Leki stosowane w programie lekowym (niwolumab, pembrolizumab, enfortumab wedotyny, awelumab) - I rok	71,91		71,91	
Leki stosowane w programie lekowym (niwolumab, pembrolizumab, enfortumab wedotyny, awelumab) - II rok	50,43		50,43	
chemioterapia neoadjuwantowa	113,05		113,05	
chemioterapia - leczenie systemowe	56,53		56,53	
Koszty opieki końca życia, PLN				
Koszty opieki końca życia*	15 192,32		15 192,32	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie				
Anemia	9 764,64		9 764,64	
Wzrost poziomu lipazy	9 190,80		9 190,80	
Neutropenia	9 764,64		9 764,64	
Spadek liczby neutrofili	9 764,64		9 764,64	
Zakażenie układu moczowego	2 607,28		2 607,28	

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

7.14 Walidacja modelu

Autorzy modelu przeprowadzili wewnętrzną kontrolę poprawności, wykorzystując proces kontroli jakości. Wewnętrzna kontrola poprawności została przeprowadzona systematycznie poprzez wypełnienie listy kontrolnej TECH-VER. Obejmowała ona testowanie wyboru i wyników różnych opcji modelowania, wrywkową kontrolę obliczeń, walidację względem

danych źródłowych oraz testowanie wartości ekstremalnych w celu oceny czy model logicznie odpowiada na testy.

Kontrola jakości badała następujące ogólne aspekty modelu:

- Testy odgórne, obejmujące systematyczną zmianę parametrów wejściowych modelu w celu ustalenia czy zmiany danych wejściowych powodują oczekiwane zmiany w wynikach modelu.
- Wewnętrzną funkcjonalność modelu, obejmującą testowanie wszystkich kluczowych parametrów modelu oraz testowanie wartości ekstremalnych w kluczowych sekcjach modelu.
- Dokładność danych wejściowych, obejmująca krzyżową weryfikację danych wejściowych modelu w programie Excel z odpowiednimi źródłami danych.

7.14.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

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

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla leczenia okołooperacyjnego durwalumabem, tj. w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii w porównaniu z analizowanymi komparatorami u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla leczenia okołooperacyjnego durwalumabem, tj. w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii w porównaniu z analizowanymi komparatorami u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 02 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz. 14.2).**

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** podczas stosowania okołooperacyjnego leczenia durwalumabem w porównaniu do chemioterapii neoadjuwantowej gemcytabiną i cisplatyną u pacjentów z MIBC. Ograniczeniem analiz jest

uwzględnienie w ramieniu komparatora jedynie chemioterapii neoadjuwantowej, bez leczenia uzupełniającego immunoterapią.

W Tab. 53 przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 53. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Rieger 2025	analiza kosztów- użyteczności	Przeprowadzona została analiza opłacalności kosztowej dodania okołooperacyjnej immunoterapii durwalumabem do standardowej chemioterapii gemcytabiną/cisplatyną w przypadku naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego (MIBC) opartą na danych klinicznych badania NIAGARA, aby określić, czy włączenie durwalumabu jest uzasadnione z punktu widzenia społeczno-ekonomicznego w Niemczech. Skontrowano model Markowa z perspektywy płatnika, uwzględniając dane kliniczne pochodzące z badania NIAGARA. Zastosowano symulację Monte Carlo w celu określenia najbardziej opłacalnej strategii leczenia w kontekście niemieckiego systemu opieki zdrowotnej. Przyjęto 5-letni horyzont czasowy. W modelu uwzględniono wiele stanów zdrowia (w tym choroba stabilna, choroba przerzutowa i radykalna cystektomia). Wyniki dotyczące przeżycia i dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z badania NIAGARA. Dane kliniczne wykorzystano do obliczenia prawdopodobieństwa przejścia dla zmian stanu zdrowia i wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Główne wyniki tej analizy obejmowały średnie koszty, średnią skuteczność mierzoną w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz przyrostowy współczynnik efektywności kosztowej (ICER) dla każdej strategii leczenia. QALY.	Średni koszt związany ze standardem opieki (SoC) wyniósł €113 224, podczas gdy połączenie durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną skutkowało średnim kosztem €126 386, co prowadziło do dodatkowych kosztów w wysokości €13 162. Uzyskane lata życia skorygowane o jakość życia (QALY) wyniosły 3,16 w przypadku SoC i 3,37 w przypadku interwencji, co odpowiada dodatkowej skuteczności wynoszącej 0,21 QALY. Uzyskany wskaźnik ICER dla terapii skojarzonej wyniósł €61 006/QALY. Przy progu WTP wynoszącym €100 000 euro, dodanie durwalumabu do gemcytabiny/cisplatyny jest preferowaną opcją leczenia, z 76,5% prawdopodobieństwem opłacalności. Włączenie durwalumabu do schematu leczenia okołooperacyjnego stanowi strategię opłacalną, przede wszystkim ze względu na jego potencjał w zakresie zmniejszenia zapotrzebowania na kosztowne kolejne terapie u części pacjentów.
You 2025	analiza kosztów- użyteczności	Celem analizy było porównanie opłacalności durwalumabu z chemioterapią neoadjuwantową w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową w operacyjnym MIBC, z perspektywy amerykańskich płatników opieki zdrowotnej. Model Markowa skonstruowano w oparciu o dane z badania NIAGARA. Model obejmował pięć wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: EFS, RC, nie-RC, nawrót i zgon. Koszty i użyteczność pozyskano z publicznych baz danych i literatury. Oceniono całkowite koszty, lata życia, rok życia skorygowany o jakość (QALY) oraz przyrostowy współczynnik opłacalności (ICER).	W porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową, połączenie durwalumabu z chemioterapią neoadjuwantową skutkuje dodatkowym 0,68 QALY, przy dodatkowym koszcie 86 485,19 USD. Współczynnik ICER na QALY wynosi 93 693,79 USD. Z perspektywy płatników w USA, durwalumab w połączeniu z chemioterapią neoadjuwantową jest opłacalną strategią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu operacyjnego MIBC.

7.14.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 4 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 02 grudnia 2025 r. włączono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu - patrz rozdz. 14.3.

W Tab. 54 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 54. Użyteczności zdrowia w raku pęcherz moczowego w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Rodzaj publikacji	Populacja	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Chaballout 2023	publikacja zawierająca analizę użyteczności 6 hipotetycznych stanów zdrowia w MIBC	MIBC	54	VAS/SG	NEO+RC RMBC MBC	0,514/0,694; 0,582/0,730 0,178/0,311 0,169/0,327
Rogers 2024	publikacja z analiza jakości życia pacjentów w badaniu obserwacyjnym	rak pęcherza moczowego*	296	EQ-5D	RC Po leczeniu	0,79 0,73

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); SG - standard gamble; NEO+RC - chemioterapia neoadjuwantowa z radykalną cystektomią (w publikacji analizowano 2 rodzaje RC); MBC - przerzutowy rak pęcherza moczowego; RMBC - nawrotowy/przerzutowy rak pęcherza moczowego po definitywnej terapii miejscowej; RC- radykalna cystektomia; *w publikacji przedstawiono wyniki dla pacjentów z rakiem pęcherza z podziałem na różne stany zdrowia.

7.15 Analiza wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.15.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.15.2).

7.15.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład TTR i TTD dla ramienia GC badania NIAGARA, rozkład PRS dla ramienia GCN/ddMVAC, powierzchnię ciała pacjentów, koszty leczenia po progresji, koszty radykalnej cystektomii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, wartości użyteczności, względną intensywność dawki (RDI).

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

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

Tab. 55. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1A	Horyzont czasowy analizy	dożywotni (35,6 lat)	zakładając, że kohorta może osiągnąć wiek do 100 lat	30-letni	założenie	5
1B				25-letni		
2	Rozkład TTR dla GC					7.3.2.3
3	Rozkład TTD dla GC					7.3.3.3
4	Rozkład PRS dla GCN/ddMVAC					7.3.5
5A	Powierzchnia ciała pacjentów					7.4
5B						
6	Koszty podania i monitorowania w ramach leczenia po progresji (2L i 3L)	uwzględnione	zgodnie z założeniami modelu globalnego	nieuwzględnione	założenie	7.7
7A	Koszty leczenia po progresji (2L i 3L)					7.7
7B						7.7
8	Koszty leczenia po progresji (2L)					7.7
9	Koszty leczenia po progresji (3L)	uwzględnione	zgodnie z założeniami modelu globalnego	nieuwzględnione	założenie	7.7
10	Koszty radykalnej cystektomii	uwzględnione	zgodnie z założeniami modelu globalnego	nieuwzględnione	założenie	7.10.4

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
11	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	uwzględnione	zgodnie z założeniami modelu globalnego	niewzględnione	założenie	7.10.5
12	Wartości użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.6
13	Względna intensywność dawki (RDI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7.8
14	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

* kosztów całkowitych w każdym ramieniu.

7.15.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

7.16 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną durwalumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **244 821 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy z RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla porównania okołoperacyjnego leczenia durwalumabem, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) oraz wybranych komparatorów, tj. chemioterapia neoadjuwantowa (GC, ddMVAC) bez leczenia uzupełniającego oraz chemioterapia neoadjuwantowa, a następnie brak leczenia uzupełniającego lub niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (GCN) u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną i radykalnej cystektomii.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.15) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.16).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu DGC w porównaniu do stosowania wybranych komparatorów.

8.1 Analiza podstawowa

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [] oraz [] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z GC. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [] wydatki w porównaniu do GC ([]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GC przez DGC wynosi []. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC przez DGC wynosi [].

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [] oraz [] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z ddMVAC. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [] wydatki w porównaniu do ddMVAC ([]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC wynosi []. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC wynosi [].

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [] oraz [] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z GCN. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [] wydatki w porównaniu do GCN ([]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GCN przez DGC wynosi []. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GCN przez DGC wynosi [].

Tab. 56. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	DGC	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
		GC	ddMVAC	GCN
QALY	■	■	■	■
LYG	■	■	■	■

Tab. 57. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Parametr	DGC	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
		GC	ddMVAC	GCN
Koszty zakupu leków, PLN	■	■	■	■
Koszty podania leków, PLN	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia, PLN	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia (po progresji), PLN	■	■	■	■
Koszty radykalnej cystektomii, PLN	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej, PLN	■	■	■	■
Koszty łącznie, PLN	■	■	■	■

Tab. 58. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: DGC vs komparatory. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Parametr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
	GC	ddMVAC	GCN
Δ Koszty, PLN	██████████	██████████	██████████
Δ LYG	██████████	██████████	██████████
Δ QALY	██████████	██████████	██████████
ICER, PLN/LYG	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	██████████	██████████	██████████

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.15.1.

W przypadku porównania DGC vs GC wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED]

W przypadku porównania DGC vs ddMVAC wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED]

W przypadku porównania DGC vs GCN wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED]

Największy wpływ na uzyskane współczynniki kosztów-użyteczności ma nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (wariant 14) oraz skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100% (wariant 8).

Tab. 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Nr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie								chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym			
	GC				ddMVAC				GCN			
	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC												
1A												
1B												
2												
3												
4												
5A												
5B												
6												
7A												
7B												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

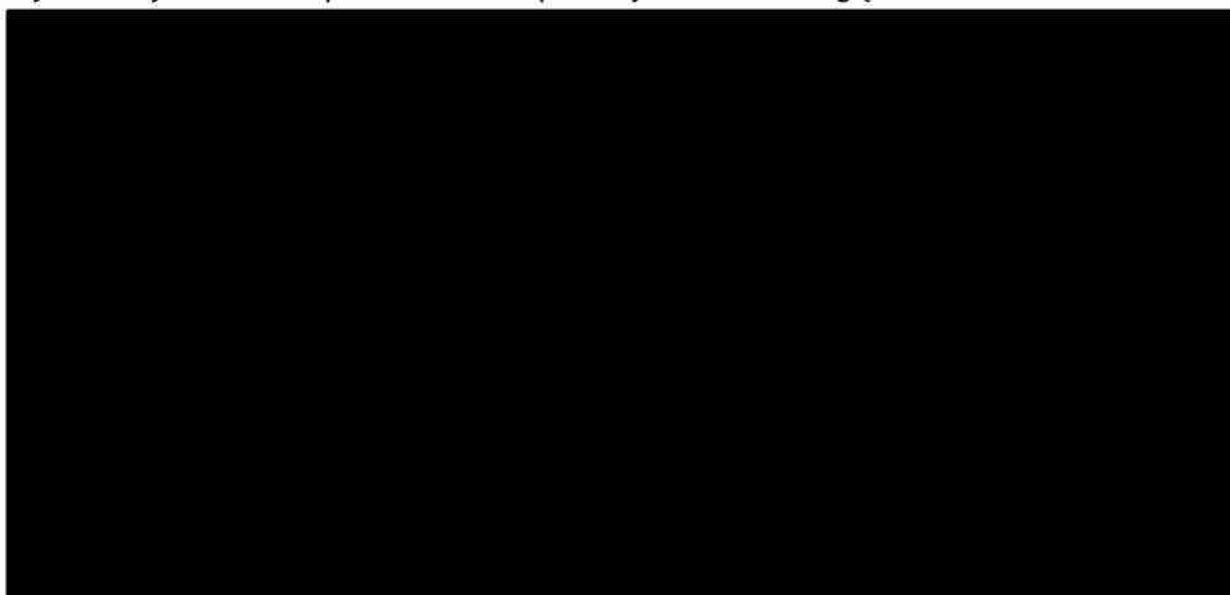
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu DGC w porównaniu z GC, ddMVAC i GCN wyniosła odpowiednio [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY odpowiednio [REDACTED]. Uzyskany współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych wyniósł odpowiednio [REDACTED].

Tab. 60. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: DGC vs komparatory.

Parametr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
	GC	ddMVAC	GCN
Δ Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

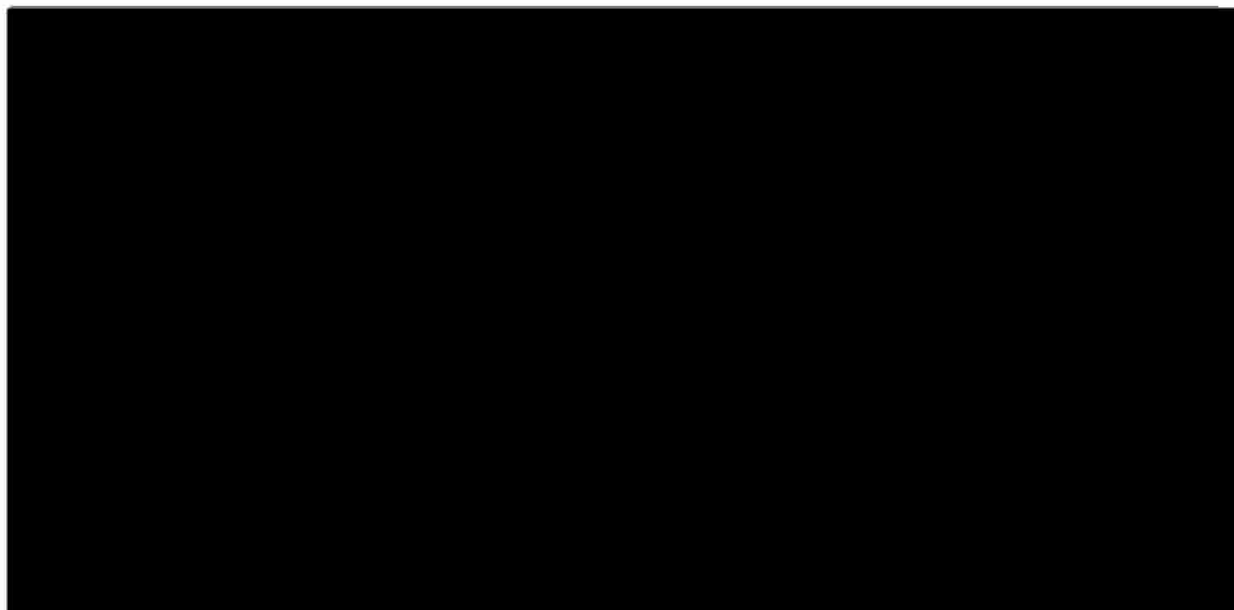
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia DGC w porównaniu ze stosowaniem komparatorów.

Ryc. 33. Wykres *scatter plot*: DGC vs komparatory. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności DGC w porównaniu do wszystkich komparatorów dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [REDACTED] dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 34. Krzywa akceptowalności: DGC vs komparatory Analiza z uwzględnieniem RSS.



8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie durwalumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs GC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs ddMVAC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs GCN, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

Tab. 61. Wyniki analizy progowej.

Nr	CZN*, PLN/opak.	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie				chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym	
		GC		ddMVAC		GCN	
		Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %
BC							
1A							
1B							
2							
3							
4							
5A							
5B							
6							
7A							
7B							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							

9 Wyniki analizy bez RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla porównania okołooperacyjnego leczenia durwalumabem, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) oraz wybranych komparatorów, tj. chemioterapia neoadjuwantowa (GC, ddMVAC) bez leczenia uzupełniającego oraz chemioterapia neoadjuwantowa, a następnie brak leczenia uzupełniającego lub niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (GCN) u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną i radykalnej cystektomii.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.15) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.16).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu DGC w porównaniu do stosowania wybranych komparatorów.

9.1 Analiza podstawowa

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] oraz [REDACTED] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z GC. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [REDACTED] wydatki w porównaniu do GC ([REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GC przez DGC wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC przez DGC wynosi 190 416 PLN/QALY.

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] oraz [REDACTED] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z ddMVAC. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [REDACTED] wydatki w porównaniu do ddMVAC ([REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC wynosi 361 386 PLN/QALY.

Leczenie DGC pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] oraz [REDACTED] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z GCN. Jednoczenie stosowanie DGC generuje w horyzoncie dożywnym [REDACTED] wydatki w porównaniu do GCN ([REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GCN przez DGC wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GCN przez DGC wynosi 224 974 PLN/QALY.

Tab. 62. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	DGC	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
		GC	ddMVAC	GCN
QALY	■	■	■	■
LYG	■	■	■	■

Tab. 63. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

Parametr	DGC	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
		GC	ddMVAC	GCN
Koszty zakupu leków, PLN	■	■	■	■
Koszty podania leków, PLN	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia, PLN	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia (po progresji), PLN	■	■	■	■
Koszty radykalnej cystektomii, PLN	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej, PLN	■	■	■	■
Koszty łącznie, PLN	■	■	■	■

Tab. 64. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności: DGC vs komparatory. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

Parametr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
	GC	ddMVAC	GCN
Δ Koszty, PLN	██████████	██████████	██████████
Δ LYG	████	████	████
Δ QALY	████	████	████
ICER, PLN/LYG	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	190 416	361 386	224 974

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.15.1.

W przypadku porównania DGC vs GC wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED]

W przypadku porównania DGC vs ddMVAC wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie [REDACTED]

W przypadku porównania DGC vs GCN wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie [REDACTED]

Największy wpływ na uzyskane współczynniki kosztów-użyteczności ma nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (wariant 14) oraz skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100% (wariant 8).

Tab. 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Nr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie								chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym			
	GC				ddMVAC				GCN			
	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC												
1A												
1B												
2												
3												
4												
5A												
5B												
6												
7A												
7B												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu DGC w porównaniu z GC, ddMVAC i GCN wyniosła odpowiednio [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY odpowiednio [REDACTED]. Uzyskany współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych wyniósł odpowiednio [REDACTED].

Tab. 66. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności bez uwzględnienia RSS: DGC vs komparatory.

Parametr	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie		chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym
	GC	ddMVAC	GCN
Δ Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

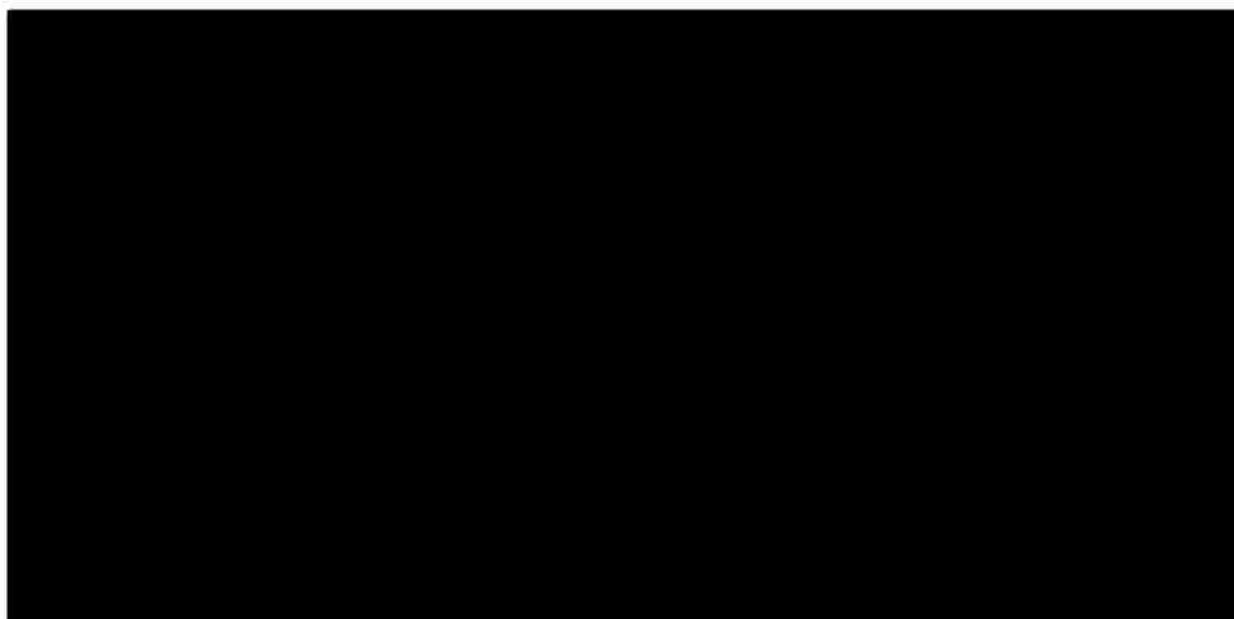
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia DGC w porównaniu ze stosowaniem komparatorów.

Ryc. 35. Wykres *scatter plot*: DGC vs komparatory. Analiza bez uwzględnienia RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności DGC w porównaniu do wszystkich komparatorów dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [REDACTED] dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 36. Krzywa akceptowalności: DGC vs komparatory Analiza bez uwzględnienia RSS.



9.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie durwalumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs GC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs ddMVAC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

W wariancie podstawowym dla porównania DGC vs GCN, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED] względem ceny wyjściowej ([REDACTED]).

Tab. 67. Wyniki analizy progowej.

Nr	CZN*, PLN/opak.	chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie				chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym	
		GC		ddMVAC		GCN	
		Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana, %
BC							
1A							
1B							
2							
3							
4							
5A							
5B							
6							
7A							
7B							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							

10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego, przy czym jedynie dla porównania terapii okołooperacyjnej durwalumabem (DGC) oraz chemioterapii opartej na cisplatynie (GC) dostępne było badanie bezpośrednie, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów zastosowano wyniki porównań pośrednich, które charakteryzują się wieloma ograniczeniami (szczegółowy opis przedstawiono w *Analizie klinicznej*).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie całkowite) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4) oraz użyteczności stanów zdrowia pochodzące badania klinicznego fazy III NIAGARA dla populacji całkowitej spójnej z populacją wnioskowaną.

W analizie przyjęto dożywotni (36-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych jest ich niedojrzałość (TTR, TTD i PRS w rozdz. 7.3.2, 7.3.3 i 7.3.4) oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o kryteria informacyjne AIC i BIC, wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna) i porównanie z danymi zewnętrznymi. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

Porównawcza skuteczność schematów DGC w porównaniu z GCN i ddMVAC została ustalona na podstawie analiz pośrednich. [REDACTED]

W analizie wykorzystano 3 stanowy model semi-Markowa, w którym wykorzystano pojedynczy stan zdrowia po nawrocie, aby objąć zdarzenia nawrotu loko-regionalnego (LRR) i przerzutów odległych (DM). Zgodnie z protokołem badania NIAGARA, pacjenci z chorobą resztkową, którzy odmówili operacji, nie musieli poddawać się dalszym badaniom obrazowym i byli obserwowani jedynie pod kątem przeżycia całkowitego. W rezultacie ich późniejszy status nawrotu jest nieznany, co uniemożliwia oddzielne modelowanie LRR i DM w tej podgrupie. Stanowi to ograniczenie, ponieważ oczekuje się, że rokowanie będzie różne u pacjentów z LRR i z DM. Jednak wpływ rodzaju nawrotu na śmiertelność jest domyślnie uwzględniony w modelu poprzez dane po nawrocie z badania NIAGARA, które wpłynęły na ryzyko śmiertelności po nawrocie w modelu. Chociaż model trójstanowy nie pozwala na bardziej szczegółową reprezentację wyników LRR i DM, wymaga on mniejszej liczby założeń przy porównaniach z pośrednimi komparatorami (np. niwolumabem), dla których stratyfikowane dane dotyczące nawrotu (według LRR i DM) prawdopodobnie nie są dostępne (np. z badania CheckMate 274).

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

Ograniczeniem modelu jest analizowanie po progresji oddzielnie poszczególnych substancji czynnych (np. niwolumab, gemcytabina, cisplatyna itp.), a nie całych terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego (np. gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, niwolumab w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną). Powoduje to podwójne naliczenie niektórych kosztów podania leków czy kosztów monitorowania leczenia w przypadku leków podawanych jednocześnie w ramach terapii.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników oceny jakości życia z badania NIAGARA. W analizie podstawowej zastosowano użyteczności specyficzne dla stanu zdrowia ze względu na najlepsze dopasowanie statystyczne modelu zawierającego termin "status nawrotu". Oszacowania przed nawrotem i po nawrocie zbiorczo w ramionach leczenia wykorzystano w modelu ekonomicznym do reprezentowania odpowiednio użyteczności stanów zdrowia EF i RD. Przyjęto te same wartości użyteczności stanu zdrowia dla wszystkich terapii w modelu. Wartości użyteczności specyficzne dla leczenia zostały uwzględnione w modelu kosztów-efektywności jako wariant analizy wrażliwości. W scenariuszu przyjęto, że użyteczności stanu zdrowia dla GCN są równe użytecznościom specyficznym dla DGC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA oraz że użyteczności stanu zdrowia dla ddMVAC są równe użytecznościom specyficznym dla GC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia zazwyczaj wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W zależności o ogólnych wartości użyteczności uwzględnionych w modelu założono, że nie uwzględniają one (użyteczności specyficzne dla stanu zdrowia) lub uwzględniają (użyteczności specyficzne dla leczenia) utraty użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wpływ związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w modelu jako jednorazowa utrata QALY dla każdego zdarzenia niepożądanego, z uwzględnieniem czasu trwania i zastosowana w ujęciu bezwzględnym. Utrata użyteczności w związku z AE została zastosowana w pierwszym cyklu leczenia dla pacjentów wchodzących do modelu, przy założeniu, że AE prawdopodobnie wystąpią bardzo szybko po rozpoczęciu leczenia i będą wymagały jedynie opieki w przypadkach nagłych.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na średnią wieku w populacji docelowej (64 lata na podstawie badania NIAGARA), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W ramach kosztów zakupu leków, nie uwzględniono kosztu zakupu winblastyny, która nie jest finansowana w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii). Pomimo tego schemat ddMVAC jest powszechnie stosowany w ramach leczenia neoadjuwantowego [REDACTED]

████████████████████ Konserwatywnie założono jednak, że płatnik nie ponosi kosztów finansowania winblastyny.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów

modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano 1 parametr przy pozostawieniu pozostałych ustawień, jak w analizie podstawowej.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania okołooperacyjnego durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC), w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym MIBC.

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*). Badanie NIAGARA, będące głównym źródłem danych w analizie, to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano stosowanie okołooperacyjnego durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym (DGC) ze stosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej opartą na cisplatynie (gemcytabina i cisplatyna, GC) w leczeniu neoadjuwantowym bez leczenia uzupełniającego u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową, kwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie i radykalnej cystektomii. Uwzględniono najnowsze dane kliniczne, które wykazały **istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (EFS) oraz istotną statystycznie poprawę w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (OS)**.

Model opłacalności pozwolił na porównanie schematu DGC z chemioterapią neoadjuwantową opartą na cisplatynie (GC i ddMVAC) bez leczenia uzupełniającego oraz chemioterapią neoadjuwantową opartą na cisplatynie (GC) z leczeniem uzupełniającym niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii. Porównania te są zgodne z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, które określają, że pacjenci kwalifikujący się do cisplatyny mogą otrzymywać chemioterapię opartą na cisplatynie, taką jak GC lub ddMVAC, w fazie neoadjuwantowej, a następnie radykalną cystektomię. Ponadto, w Polsce niwolumab jest zatwierdzony dla pacjentów wysokiego ryzyka z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

W analizie wykorzystano model semi-Markowa, obejmujący 3 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia (wolny od zdarzeń, nawrót choroby i zgon). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w grupie DGC i GC modelowano w oparciu o wyniki badania NIAGARA na podstawie danych z poziomu pacjentów. Modelowanie wyników klinicznych dla schematów nieuwzględnionych w badaniu NIAGARA oparto na wynikach porównań pośrednich, w których chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat ddMVAC) bez leczenia uzupełniającego oraz chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat GC), a następnie brak leczenia lub niwolumab w leczeniu uzupełniającym porównywano z ramieniem kontrolnym badania NIAGARA, tj. chemioterapią neoadjuwantową opartą na cisplatynie (schemat GC). Wartości współczynników ryzyka (HR) uzyskano odpowiednio na podstawie metaanalizy sieciowej (w oparciu o badania NIAGARA i SWOG S1314) oraz ITC ██████████ (w oparciu o badanie NIAGARA i CheckMate 274). W zakresie bezpieczeństwa wykorzystano bezpośrednio wyniki badań klinicznych (SWOG S1314, CheckMate 274).

Prosta struktura modelu, wymagała mniejszej liczby założeń przy porównywaniu z pośrednimi komparatorami, ponieważ zwiększenie liczby stanów zdrowia poprzez

stratyfikację wyników nawrotu według LRR i DM prawdopodobnie nie jest wykonalne w oparciu o obecnie dostępne dane z badań porównawczych (np. CheckMate 274).

Zastosowanie modelu semi-Markowa umożliwiło uwzględnienie w modelu wyraźnego powiązania między klinicznymi punktami końcowymi, co pozwoliło na odzwierciedlenie prognostycznych implikacji stanów zdrowia w zakresie EF i RD na śmiertelność w okresie ekstrapolacji, co przełożyło się na bardziej wiarygodne długoterminowe wyniki kliniczne. Takie podejście zapewniło bardziej przejrzyste przedstawienie procesu generującego ekstrapolowane wyniki i zapewniło większą elastyczność w zakresie uwzględniania niepewności strukturalnej i parametrycznej poprzez analizy wrażliwości na indywidualne ryzyko przejścia, w przeciwieństwie do modeli podzielonego przeżycia.

Zastosowanie struktury semi-Markowa pozwoliło na jednoznaczne uchwycenie ryzyka śmiertelności w oparciu zarówno o moment wejścia w stan RD, jak i czas, jaki upłynął w tym stanie, przewyższając ograniczenie „braku pamięci” tradycyjnych modeli Markowa. Podejście to rozwiązało kluczowe ograniczenia w ocenie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym, która zakładała stały wskaźnik śmiertelności u pacjentów z nawrotem choroby (NICE 2022).

Dostępność co najmniej pięcioletnich danych z okresu obserwacji w badaniu NIAGARA dla pierwszorzędnego punktu końcowego EFS pozwoliła uniknąć narzucania założenia o strukturalnym wyleczeniu. Zamiast tego, do uchwycenia zmiennych w czasie i niemonotonicznych funkcji ryzyka obserwowanych w danych NIAGARA dla punktów końcowych TTR i TTD zastosowano elastyczne modele parametryczne (tj. modele Roystona-Parmara). To podejście modelowania doprowadziło do trajektorii ryzyka nawrotu choroby, która stopniowo malała po pięciu latach i zbliżała się do zera, ale nie osiągnęło go w dłuższej perspektywie. Takie długoterminowe ekstrapolacje są zgodne z praktyką kliniczną, zgodnie z którą pacjenci z MIBC, u których nie wystąpiły żadne zdarzenia lub nawrót choroby przez co najmniej pięć lat, są zazwyczaj uznawani za funkcjonalnie wyleczonych, a następnie wypisywani z rutynowej obserwacji. Niewielkie, ale niezerowe ryzyko zdarzeń po tym punkcie czasowym (5 lat) przemawia za dalszym stosowaniem założenia o malejącym ryzyku, a nie narzucaniem punktu strukturalnego wyleczenia.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników oceny jakości życia z badania NIAGARA. W analizie podstawowej zastosowano użyteczności specyficzne dla stanu zdrowia ze względu na najlepsze dopasowanie statystyczne modelu zawierającego termin „status nawrotu”. Oszacowania przed nawrotem i po nawrocie zbiorczo w ramionach leczenia wykorzystano w modelu ekonomicznym do reprezentowania odpowiednio użyteczności stanów zdrowia EF i RD. Przyjęto te same wartości użyteczności stanu zdrowia dla wszystkich terapii w modelu. Wartości użyteczności specyficzne dla leczenia zostały uwzględnione w modelu kosztów-efektywności jako wariant analizy wrażliwości. W scenariuszu przyjęto, że użyteczności stanu zdrowia dla GCN są równe użytecznościom specyficznym dla DGC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA oraz że użyteczności stanu zdrowia dla ddMVAC są równe użytecznościom specyficznym dla GC uzyskanym z analizy użyteczności z badania NIAGARA.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i bez uwzględnienia RSS. Instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z tym analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi scenariusz

podstawowy. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na średnią wieku w populacji docelowej (64 lata na podstawie badania NIAGARA), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

na poziomie w grupie DGC w porównaniu z GCN, pozwalają na wydłużenie życia o życia skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na . Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu

na poziomie w grupie DGC w porównaniu z ddMVAC, pozwalają na wydłużenie życia o życia skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na . Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu

na poziomie w grupie DGC w porównaniu z GCN, pozwalają na wydłużenie życia o życia skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na . Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GCN lub ddMVAC przez DGC **jest niższy niż** przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji próg opłacalności równy 244 821 PLN/QALY w wariancie z uwzględnieniem RSS. **Analizowana terapia jest więc opcją wysoce kosztowo-efektywną.**

Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się: w zakresie od (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%) dla porównania DGC vs GC; w zakresie (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%) dla porównania DGC vs ddMVAC oraz w zakresie od (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%). Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości w odniesieniu do większości parametrów, wykazała stabilność oszacowanych wyników. Niezależnie od scenariusza analizy wrażliwości wyniki uzyskane dla porównania DGC z komparatorami

w grupie DGC są spowodowane głównie kosztem nowoczesnej immunoterapii stosowanej u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia zarówno przed, jak i po radykalnej cystektomii w porównaniu do niewielkich kosztów standardowej chemioterapii neoadjuwantowej stosowanej jedynie przed radykalną cystektomią oraz kosztów terapii adjuwantowej niwolumabem stosowanej jedynie u wybranych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do takiego leczenia (tj. ekspresja PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i wysokie ryzyko nawrotu po radykalnej cystektomii). Część kosztów innowacyjnej terapii durwalumabem jest pokrywana przez oszczędności generowane w zakresie kosztów

leczenia po progresji (2L i 3L), co wynika z wyższej skuteczności terapii okołooperacyjnej durwalumabem (mniej pacjentów przechodzących do stanu RD i otrzymujących leczenie po progresji) oraz wyższego odsetka pacjentów stosujących immunoterapię (niwolumab, awelumab) w przypadku progresji choroby po samej chemioterapii neoadjuwantowej (ramiona GCN i ddMVAC) niż po chemioterapii neoadjuwantowej i immunoterapii (ramię DGC).

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY) podczas stosowania terapii okołooperacyjnej durwalumabem (DGC) w porównaniu do chemioterapii neoadjuwantowej gemcytabiną i cisplatyną (GC) w leczeniu MIBC, co **jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.**

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla porównania DGC z chemioterapią neoadjuwantową opartą na cisplatynie oraz z chemioterapią neoadjuwantową opartą na cisplatynie i leczeniem uzupełniającym niwolumabem w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (MIBC) u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną i radykalnej cystektomii.

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie - wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC przez DGC oszacowano na [REDACTED] **poniżej progu opłacalności** przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC oszacowano na [REDACTED] tj. **poniżej progu opłacalności** przyjętego przez AOTMiT. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu odpowiednio z GC i ddMVAC, pozwalają na wydłużenie życia odpowiednio o [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED]
- W przypadku porównania DGC vs GC oraz DGC vs ddMVAC inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się odpowiednio w zakresie od [REDACTED] (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie - wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC przez DGC oszacowano na **190 416 PLN/QALY**. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ddMVAC przez DGC oszacowano na **361 386 PLN/QALY**. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu odpowiednio z GC i ddMVAC, pozwalają na wydłużenie życia odpowiednio o [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu odpowiednio [REDACTED]
- W przypadku porównania DGC vs GC oraz DGC vs ddMVAC inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się odpowiednio w zakresie od [REDACTED] (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%).

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie i leczenie uzupełniające niwolumabem - wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED] poniżej progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu z GCN, pozwalają na wydłużenie życia o [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%). [REDACTED]

DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie i leczenie uzupełniające niwolumabem - - wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 224 974 PLN/QALY. [REDACTED] na poziomie [REDACTED] w grupie DGC w porównaniu z GCN, pozwalają na wydłużenie życia o [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto durwalumabu [REDACTED]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] (wariant 14: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych) do [REDACTED] (wariant 8: skorygowanie sumy udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji do 100%).

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego, [REDAKTOWANE] i dostarczonego przez firmę AstraZeneca Pharma, w którym uwzględniono polskie dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów radykalnej cystektomii, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów opieki końca życia, jak również polskie tablice trwania życia. Wykorzystany model miał na celu porównanie opłacalności stosowania terapii okołooperacyjnej durwalumabem oraz wybranych komparatorów tj. chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, po której następuje brak leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii oraz chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, a następnie niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, u pacjentów z MIBC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, u których ze względów medycznych można wykonać radykalną cystektomię.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego NIAGARA zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*) porównującego DGC z GC. Ponadto, w celu porównania DGC z komparatorami nieuwzględnionymi w badaniu klinicznym wykorzystano wyniki porównań pośrednich. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie DGC przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z wybranymi komparatorami. [REDAKTOWANE] analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wynikach poniżej progu opłacalności równym 244 821 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

Tab. 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS.

Porównanie		Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY	ICUR, PLN/QALY
DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie	DGC vs GC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	DGC vs ddMVAC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DGC vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie + niwolumab w leczeniu uzupełniającym	DGC vs GCN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W kontekście dostępnych dowodów naukowych, okołooperacyjna terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia. Durwalumab (Imfinzi®) posiada ugruntowaną

pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w kilku wskazaniach (Obwieszczenie MZ).

14 Aneks

14.1 Tablice trwania życia

Tab. 69. Tablice trwania życia w 2024 r. na podstawie danych GUS (GUS 2025).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00393	0,00298	51	0,00612	0,00224
1	0,00027	0,00024	52	0,00673	0,00247
2	0,00020	0,00018	53	0,00739	0,00272
3	0,00016	0,00014	54	0,00814	0,00301
4	0,00013	0,00011	55	0,00893	0,00332
5	0,00011	0,00008	56	0,00978	0,00369
6	0,00010	0,00007	57	0,01070	0,00410
7	0,00010	0,00006	58	0,01167	0,00455
8	0,00010	0,00006	59	0,01273	0,00506
9	0,00010	0,00007	60	0,01389	0,00563
10	0,00011	0,00007	61	0,01518	0,00628
11	0,00012	0,00008	62	0,01663	0,00699
12	0,00014	0,00010	63	0,01824	0,00777
13	0,00016	0,00012	64	0,01999	0,00861
14	0,00020	0,00014	65	0,02184	0,00950
15	0,00024	0,00016	66	0,02374	0,01046
16	0,00031	0,00019	67	0,02570	0,01146
17	0,00039	0,00022	68	0,02765	0,01257
18	0,00048	0,00024	69	0,02966	0,01377
19	0,00057	0,00025	70	0,03178	0,01514
20	0,00065	0,00026	71	0,03402	0,01669
21	0,00072	0,00026	72	0,03645	0,01843
22	0,00077	0,00025	73	0,03910	0,02039
23	0,00081	0,00025	74	0,04201	0,02261
24	0,00085	0,00025	75	0,04520	0,02508
25	0,00089	0,00025	76	0,04872	0,02785
26	0,00094	0,00026	77	0,05263	0,03093
27	0,00100	0,00027	78	0,05700	0,03440
28	0,00106	0,00029	79	0,06187	0,03829
29	0,00114	0,00032	80	0,06738	0,04275
30	0,00123	0,00035	81	0,07366	0,04789
31	0,00133	0,00038	82	0,08089	0,05392
32	0,00144	0,00042	83	0,08918	0,06100
33	0,00155	0,00046	84	0,09860	0,06927

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
34	0,00166	0,00051	85	0,10905	0,07873
35	0,00178	0,00056	86	0,12037	0,08936
36	0,00190	0,00061	87	0,13229	0,10100
37	0,00203	0,00066	88	0,14460	0,11346
38	0,00216	0,00072	89	0,15723	0,12668
39	0,00231	0,00077	90	0,17018	0,14068
40	0,00247	0,00084	91	0,18354	0,15545
41	0,00265	0,00091	92	0,19736	0,17105
42	0,00285	0,00099	93	0,21171	0,18751
43	0,00307	0,00107	94	0,22652	0,20475
44	0,00331	0,00118	95	0,24174	0,22266
45	0,00359	0,00129	96	0,25729	0,24111
46	0,00390	0,00142	97	0,27311	0,25997
47	0,00425	0,00155	98	0,28911	0,27907
48	0,00465	0,00170	99	0,30519	0,29826
49	0,00508	0,00187	100	0,32127	0,31737
50	0,00557	0,00204	-	-	-

14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność okołooperacyjnego leczenia durwalumabem, tj. w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii w porównaniu z analizowanymi komparatorami u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową;

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 02 grudnia 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED] [REDACTED]. Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 7.14.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 02 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020,

przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 37.

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Costs and cost analysis [mh]	283 810
#2	Cost allocation [mh]	2 020
#3	Cost-benefit analysis [mh]	99 584
#4	Cost control [mh]	34 646
#5	Cost savings [mh]	13 150
#6	Cost of illness [mh]	39 382
#7	Cost sharing [mh]	4 934
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	283 810
#9	'durvalumab'/exp	16
#10	durvalumab	2 641
#11	Imfinzi	2 643
#12	#9 OR #10 OR #11	2 643
#13	'cisplatin'/exp	1 501
#14	cisplatin	96 479
#15	#13 OR #14	96 479
#16	'gemcitabine'/exp	255
#17	gemcitabine	23 968
#18	#16 OR #17	23 968
#19	#12 AND #15 AND #18	147
#20	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms]	68 059
#21	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 403 283
#22	bladder [tw]	232 366
#23	#21 AND #22	115 434
#24	#20 OR #23	115 434
#25	#8 AND #19 AND #24	1

Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Cost benefit analysis'/exp	102 690
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	217 951
#3	'Cost of illness'/exp	22 914
#4	'Cost control'/exp	82 941
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 376

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	391 859
#7	'durvalumab'/exp	16 400
#8	durvalumab	16 822
#9	Imfinzi	360
#10	#7 OR #8 OR #9	16 823
#11	'cisplatin'/exp	249 347
#12	cisplatin	260 959
#13	#11 OR #12	260 959
#14	'gemcitabine'/exp	87 736
#15	gemcitabine	90 912
#16	#14 OR #15	90 912
#17	#10 AND #13 AND #16	1 598
#18	'urinary bladder neoplasms'/exp	129 734
#19	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	8 489 681
#20	bladder	393 299
#21	#19 AND #20	200 554
#22	#18 OR #21	200 875
#23	#6 AND #17 AND #22	6

Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołoperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 02.12.2025 r.

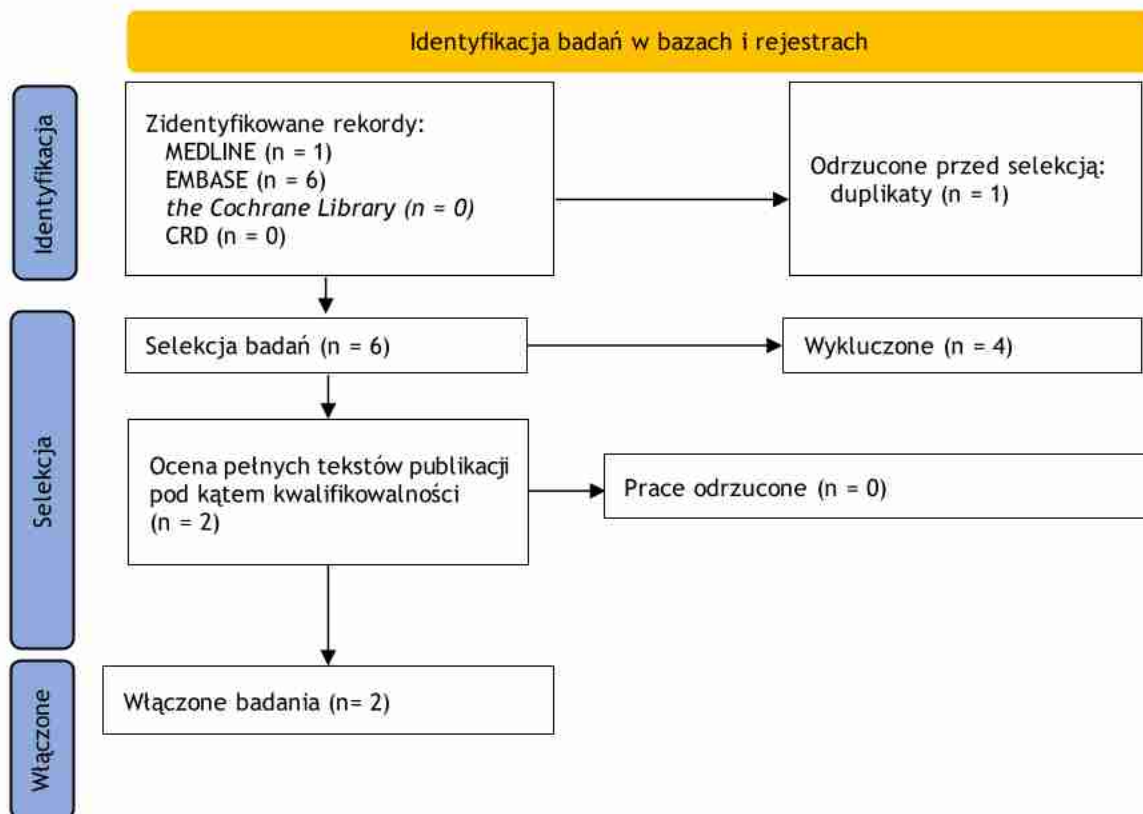
Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 890
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 805
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	803
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	608
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 188
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	68
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16 890
#8	durvalumab	1 612
#9	Imfinzi	46
#10	#8 OR #9	1 616
#11	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6 435
#12	cisplatin	17 713
#13	#11 OR #12	17 713
#14	MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees	2 734
#15	gemcitabine	7 980
#16	#14 OR #15	7 980
#17	#10 AND #13 AND #16	154
#18	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees	2 507

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#19	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	314 443
#20	bladder	20 424
#21	#19 AND #20	8 102
#22	#18 OR #21	8 102
#23	#7 AND #17 AND #22	0

Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	durvalumab	1
#2	Imfinzi	1
#3	#1 OR #2	1
#4	cost*	24 376
#5	#3 AND #4	0

Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną (diagram PRSIMA 2020).



Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Rieger 2025	Rieger C. et al. Cost-effectiveness analysis of perioperative durvalumab plus platin-based chemotherapy in muscle invasive bladder cancer in Germany. Eur J Cancer. 2025; 227:115621.
2	You 2025	You C. et al. Cost-effectiveness of perioperative durvalumab plus neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer in the United States. Ther Adv Med Oncol. 2025; 17:17588359251357519.

14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (PubMed) - Tab. 75. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

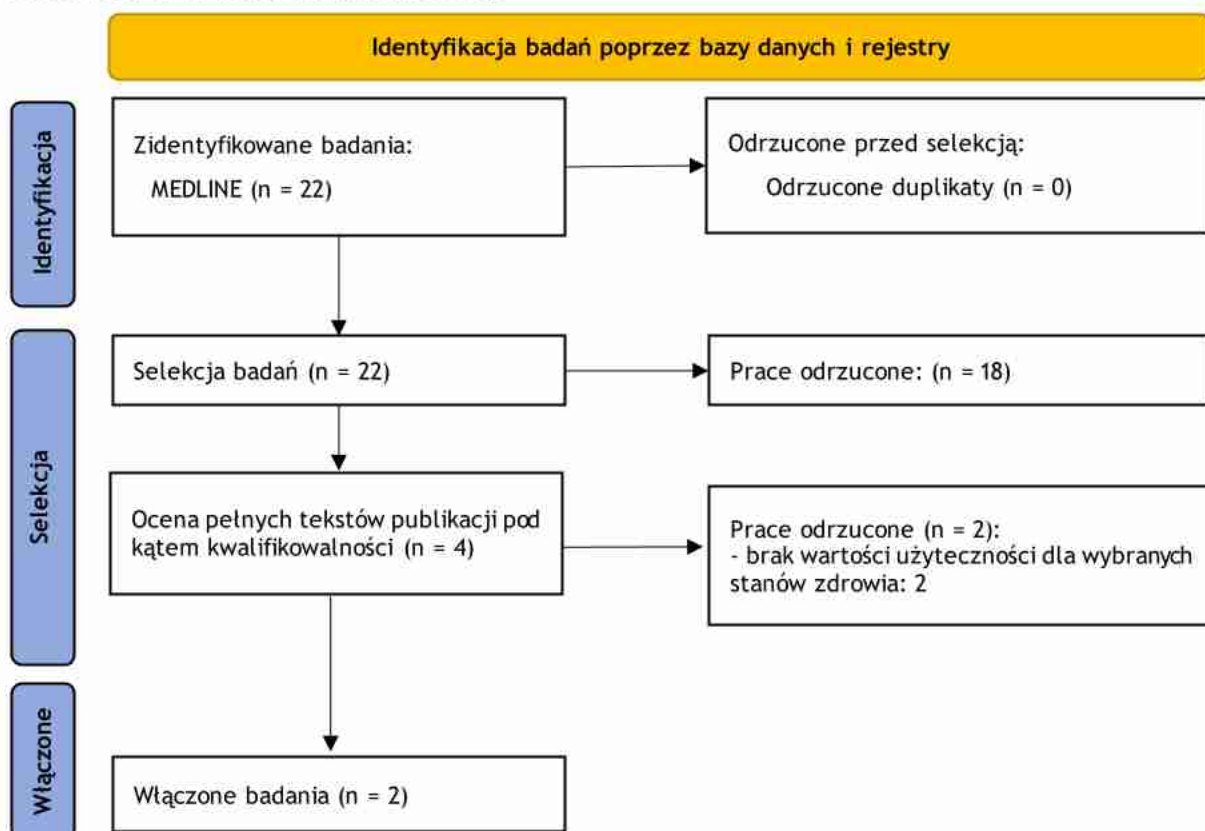
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 02 grudnia 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED].

Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	862 992
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	155 822
#3	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms]	68 059
#4	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 403 283
#5	bladder [tw]	232 366
#6	#4 AND #5	115 434
#7	#3 OR #6	115 434
#8	muscle-invasive OR muscle invasive	40 711
#9	#7 AND #8	12 313
#10	#1 AND #2 AND #9	22

Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 76. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Chaballout 2023	Chaballout BH. et al. Assessing utilities for muscle-invasive bladder cancer-related health states. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2023; 144, 11: 456.e7-456.e12
2	Rogers 2024	Rogers, Z., et al. Health-related quality of life after a diagnosis of bladder cancer: a longitudinal survey over the first year. BJU International, 2024; 133 (4). pp. 460-473. ISSN 1464-4096

Tab. 77. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Barbos V. et al. The Assessment of SF-36 Survey for Quality-of-Life Measurement after Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Diseases. 2024 Mar 16;12(3):56.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Mark KS. Et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 96(5):1028-1036.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

14.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Tab. 78. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.14.1, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8, 9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4, 9.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.12, 7.13	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.12, 7.13	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?		
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9	tak, patrz rozdz. 2
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.12, 7.13, 8, 9	tak*
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.14.2, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.15	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.15	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9 4, 8, 9	tak tak, perspektywa NFZ = perspektywa wspólna
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia W tekście	tak tak

*dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania.

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS.	5
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.	11
Tab. 3. Cena leku Imfinzi® 12	12
Tab. 4. Komparatory w modelu ekonomicznym.	17
Tab. 5. Przegląd klinicznych danych wejściowych.	22
Tab. 6. Metody oceny stosowności użycia modeli parametrycznych przeżycia (NICE DSU 2011).....	24
.....	26
.....	29
.....	29
.....	33
.....	36
.....	37
.....	41
.....	44
.....	45
.....	49
.....	50
.....	51
.....	54
.....	54
.....	56
Tab. 22. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.	57
Tab. 23. Podsumowanie statystyk użyteczności (wyniki EQ-5D-5L, BICR).	58
Tab. 24. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu w oparciu o krańcowe średnie (wyniki EQ-5D-5L, BICR).	58
Tab. 25. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu (specyficzne dla leczenia, wyniki EQ-5D-5L, BICR).	58
Tab. 26. Utraty użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi użyte w modelu.	59
Tab. 27. Rozkład leczenia w ramach 2L w zależności od ramienia leczenia okołooperacyjnego / neoadjuwantowego.	60
Tab. 28. Struktura leczenia w ramach 3L bez względu na stosowane wcześniej leczenie.	60
Tab. 29. Schematy leczenia neoadjuwantowego.	61
Tab. 30. Schematy leczenia adjuwantowego.....	61
Tab. 31. Schematy leczenia po progresji.	62

.....	63
.....	63
Tab. 34. Odsetki pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia w modelu - DGC i GC. ...	64
Tab. 35. Odsetek pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia w modelu - ddMVAC.	64
Tab. 36. Odsetek pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia w modelu.	65
Tab. 37. Czas trwanie leczenia dla terapii stosowanych w 2L i 3L.....	66
Tab. 38. Koszty zakupu leków.	68
Tab. 39. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).....	69
Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).	69
Tab. 41. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii - leczenie neoadjuwantowe (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).	70
Tab. 42. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii - leczenie systemowe (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach).....	70
Tab. 43. Częstość RC w poszczególnych grupach.	70
Tab. 44. Koszt radykalnej cystektomii.	70
Tab. 45. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia anemii, neutropenii i spadku liczby neutrofili (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).	71
Tab. 46. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia wzrostu poziomu lipazy (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).	72
Tab. 47. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ).	72
Tab. 48. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	72
Tab. 49. Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej).	72
Tab. 50. Kluczowe założenia modelowania.	74
Tab. 51. Podsumowanie parametrów.	76
Tab. 52. Podsumowanie parametrów kosztowych.	76
Tab. 53. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	80
Tab. 54. Użyteczności zdrowia w raku pęcherz moczowego w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	82
Tab. 55. Scenariusze analizy wrażliwości.	84
Tab. 56. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	88
Tab. 57. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	88
Tab. 58. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: DGC vs komparatory. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	89
Tab. 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	91
Tab. 60. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: DGC vs komparatory.	92
Tab. 61. Wyniki analizy progowej.	94
Tab. 62. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	96
Tab. 63. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	96

Tab. 64. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności: DGC vs komparatory. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	97
Tab. 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	99
Tab. 66. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności bez uwzględnienia RSS: DGC vs komparatory.	100
Tab. 67. Wyniki analizy progowej.	102
Tab. 68. Wyniki analizy kosztów-żyteczności z uwzględnieniem RSS.	112
Tab. 69. Tablice trwania życia w 2024 r. na podstawie danych GUS (GUS 2025).	114
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.12.2025 r.	116
Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2025 r.	116
Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 02.12.2025 r.	117
Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 02.12.2025 r.	118
Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	119
Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r.	119
Tab. 76. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	120
Tab. 77. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	120
Tab. 78. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	121

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.	20
Ryc. 2. Algorytm procesu selekcji modelu przeżycia według NICE (NICE DSU 2011).	25
.....	26
.....	27
.....	27
.....	28
.....	30
.....	31
.....	31
.....	32
.....	32
.....	33
.....	34
.....	35
.....	35
.....	36
.....	38
.....	38
.....	39
.....	39
.....	40
.....	40
.....	42
.....	43
.....	43
.....	44
.....	46
.....	46
.....	47
.....	47
.....	55
.....	55
Ryc. 33. Wykres <i>scatter plot</i> : DGC vs komparatory. Analiza z uwzględnieniem RSS.	92
Ryc. 34. Krzywa akceptowalności: DGC vs komparatory Analiza z uwzględnieniem RSS. ..	93

Ryc. 35. Wykres <i>scatter plot</i> : DGC vs komparatory. Analiza bez uwzględnienia RSS.	100
Ryc. 36. Krzywa akceptowalności: DGC vs komparatory Analiza bez uwzględnienia RSS.	101
Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych okołooperacyjnego leczenia durwalumabem z neoadjuwantową terapią gemcytabiną i cisplatyną (diagram PRSIMA 2020).	118
Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).....	120

Bibliografia

Bajorin 2021	Bajorin DF, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021;384(22):2102-14.
Bavencio ChPL	Bavencio® (awelumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025 r.]
Bellmunt 2017	Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2017;376(11):1015-26.
Culine 2023	Culine S, et al. Refining the Characterization and Outcome of Pathological Complete Responders after Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Lessons from the Randomized Phase III VESPER (GETUG-AFU V05) Trial. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023;15(6).
DNUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <i>Dziennik Ustaw</i> 2023 poz. 1938. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf [dostęp: 18.08.2025 r.]
EAU 2025	P. Gontero (Chair), et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 I CIS) 2025 https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer [dostęp: 12.11.2025 r.]
ESMO 2022	T Powles JB, et al. ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2022;33(3):244-58.
Flaig 2021	Flaig TW, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). <i>Clin Cancer Res</i> . 2021;27(9):2435-41.
Flaig 2023	Flaig TW, et al. Long-term Outcomes from a Phase 2 Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). <i>Eur Urol</i> . 2023;84(3):341-7.
Galsky 2025	Galsky MD, BP, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. <i>J Clin Oncol</i> . 2025;43(1):15-21.
GUS 2025	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2024 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html [dostęp: 18.08.2025 r.]
Keytruda ChPL	Keytruda® (pembrolizumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025 r.]
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html [dostęp: 02.12.2025 r.]
Komunikat Prezesa AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/ [dostęp: 13.11.2025 r.]

Latimer 2016	Latimer NR, et al. Treatment Switching: statistical and decision-making challenges and approaches. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2016;32(3):160-6.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.11.2025 r.]
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 13.06.2025 r.]
NIAGARA	Powles T. et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2024; 391:1773-1786.
NICE 2013	NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013 2013 [Available from: https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case [dostęp: 10.10.2025 r.]
NICE 2014	NICE. Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma 2014 https://www.nice.org.uk/guidance/ta306 [dostęp: 14.10.2025 r.]
NICE 2022	NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of invasive urothelial cancer at high risk of recurrence. Technology appraisal guidance TA 817. 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta817 [dostęp: 10.10.2025 r.]
NICE 2022a	NICE. Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/ta599 [dostęp: 14.10.2025 r.]
NICE DSU 2011	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials extrapolations with patient-level data. School Of Health And Related Research, University Of Sheffield, UK; 2011
NICE DSU 2017	Beth Woods ES, et al. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modeling in health care: a critical review 2017. https://sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf [dostęp: 10.10.2025 r.]
NICE DSU 2020	Mark J Rutherford PCL, et al. NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible Methods for Survival Analysis. Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, UK; 2020. https://sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD21-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf [dostęp: 10.10.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 15.10.2025 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 13.06.2025 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025 r.]

Padcev ChPL	Padcev® (enfortumab vedotin). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025 r.]
Powles 2021	Powles T, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(12):1125-35.
Powles 2023	Powles T, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2023;41(19):3486-92.
Powles 2024	Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>N Engl J Med,</i> 2024; 390(10): 875-888.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 18.08.2025 r.]
PTOK 2025	Wysocki P. J., et al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025;11(3):187-204.
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2024. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8792.html [dostęp: 15.10.2025 r.]
Royston 2002	Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. <i>Stat Med.</i> 2002;21(15):2175-97.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 15.10.2025.]
Santis 2012	Santis MD, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2012;30(2):191-9.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 16.10.2025 r.]
Sullivan 2011	Sullivan PW, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making.</i> 2011;31(6):800-4.
Uchwały Rady NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 15.10.2025 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <i>Dz.U.</i> 2011 nr 122 poz. 696.

- van der Heijden 2023** 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.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 15.10.2025 r.]