



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Imfinzi (durwalumab)
we wskazaniu:
w leczeniu okołooperacyjnym raka pęcherza
moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC)
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.4.2026

Data ukończenia: 27 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o..

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BC	rak pęcherza moczowego (ang. bladder cancer)
BICR	niezależny przegląd centralny (ang. blinded independent central review)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
ddMVAC	chemioterapia z zagęszczeniem dawki: metotreksat + winkrystyna + doksorubicyna + cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
DGC	terapia okołoperacyjna: durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumab w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii
DM	odległe przerzuty (ang. distant metastases)
DSS	przeżycie specyficzne dla choroby (ang. disease-specific survival)
DUR	durwalumab
EAU	ang. European Association of Urology
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. events-free survival)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	gemcytabina i cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym
GCN	gemcytabina i cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumab w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii
GTIN	Global Trade Item Number
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
irAE	zdarzenie niepożądane związane z immunoterapią (ang. immune-related adverse event)
ITC	porównanie pośrednie terapii skorygowane o czas przeżycia (ang. indirect treatment comparison)
ITT	populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRR	nawrót loko-regionalny (ang. locoregional recurrence)
MFS	przeżycie bez przerzutów (ang. metastases-free survival)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (ang. muscle invasive bladder cancer)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
N_i/N_k	liczba pacjentów poddanych analizie w ramieniu interwencji/komparatora
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIV	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological complete response)
PD-L1	ang. Programmed Death-Ligand 1
PO	poziom odpłatności
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. patient reported outcomes)
PRS	czas przeżycia po nawrocie (ang. post-recurrence survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RC	radykałna cystektomia (ang. radical cystectomy)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SUCRA	powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. Surface Under the Cumulative Ranking Curve)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTD	czas do zgonu przed nawrotem (ang. time to death)
TTR	czas do nawrotu (ang. time to recurrence)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	21
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	22
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
5. Ocena analizy ekonomicznej	29
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	29
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	30
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	31
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2. Wyniki analizy progowej	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	32
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	32
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	34
6. Ocena analizy wpływu na budżet	35
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	35
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	35
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	35
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	36
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	37
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	38

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	40
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	42
10.	Źródła	43

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2630.2025.9.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
- Imfinzi, Durvalumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie okołooperacyjne, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Grupa limitowa:

- 1218.0, Durvalumab

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje,
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje,
Szwecja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., w leczeniu okołoperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Imfinzi jest istotnie zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z wnioskiem lek będzie dostępny w ramach programu lekowego i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje włączenie do istniejącej grupy limitowej 1218.0, Durwalumab.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Imfinzi, durwalumab koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol 10 ml)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	50 mg/ml, 1 fiol 10 ml						
z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz przedstawił dodatkowe porównania (uwzględniające schemat ddMVAC), jednocześnie przedstawiając argumentację za brakiem zasadności ograniczenia populacji do pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania ddMVAC. Mając na uwadze wskazanie uwzględnione w ramach programu lekowego w niniejszej AWA nie uwzględniono wyników dotyczących pacjentów z brakiem przeciwwskazań do ddMVAC, natomiast wyniki oraz argumentację przedstawiono w analizach oraz w uzupełnieniu przedstawionym przez Wnioskodawcę.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego jest klasyfikowany pod kodem ICD-10: C67.

Rak pęcherza moczowego (ang. bladder cancer, BC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu moczowego i jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce.

Wnioskowane wskazanie obejmuje naciekającą mięśniówkę raka pęcherza moczowego (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC), który nacieka do warstwy mięśniowej ściany pęcherza moczowego, a potencjalnie także głębiej. Te nowotwory mają większą skłonność do rozprzestrzeniania się i są trudniejsze w leczeniu.

Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Europie: 5-letnią chorobowość w 2022 r. oszacowano na 758 tys. przypadków, co stanowiło 5,6% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory złośliwe. Oszacowane wartości wahały się od 318 przypadków dla Islandii (najniższa chorobowość) do 113 tys. przypadków we Włoszech (najwyższa chorobowość) (GLOBOCAN 2022).

W Europie rak pęcherza moczowego był ósmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu w 2022 r. W 2022 r. zarejestrowano 70 tys. zgonów, co stanowiło 3,5% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Europie. Wskaźnik śmiertelności standaryzowany do wieku wyniósł 3,0/100 000 osób. Najwyższy standaryzowany współczynnik śmiertelności jaki odnotowano w Europie wyniósł 5,0/100 000 osób dla Polski (GLOBOCAN 2022).

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 zaobserwowano wzrost liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego. Największą liczbę zgonów odnotowano w 2019 r. (4 148 zgonów). W 2022 r. zarejestrowano 3 927 zgonów, w tym 942 (24,0%) zgony

u kobiet i 2 985 (76,0%) u mężczyzn. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,41 i 22,62, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności – 1,53 i 7,39 (KRN Raporty).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie opcjonalne wskazał chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego (GC) oraz chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii (GCN).

W ramach uzasadnienia wyboru komparatorów wnioskodawca wskazał, iż gemcytabina, cisplatyna, metotreksat i doksorubicyna są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach katalogu C.

Niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (Obwieszczenie MZ), natomiast leczenie uzupełniające pembrolizumabem po radykalnej cystektomii raka pęcherza moczowego naciskającego warstwę mięśniową po nie jest finansowane w Polsce.

Analizowana interwencja jest terapią okołoperacyjną i składa się z leczenia neoadjuwantowego (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną) oraz leczenia adjuwantowego (durwalumab w monoterapii). Biorąc pod uwagę dodanie chemioterapii do immunoterapii w fazie leczenia neoadjuwantowego wnioskowana populacja dotyczy pacjentów kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego (w tym do leczenia chemioterapią neoadjuwantową). W związku z powyższym brak leczenia neoadjuwantowego nie stanowi opcji alternatywnej dla analizowanej populacji. Jednocześnie zastosowanie chemioterapii w leczeniu adjuwantowym zalecane w przypadku braku leczenia neoadjuwantowego również nie dotyczy analizowanej populacji i nie stanowi opcji alternatywnej.

Analitycy Agencji przyjmują takie założenie za zasadne. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż w ramach przekazanego projektu programu lekowego, jednym z kryteriów włączenia do leczenia durwalumabem jest obecność udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania schematu ddMVAC. Tym samym schemat ddMVAC **nie stanowi komparatora** w niniejszej analizie.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania AWA wykorzystano opinie 2 ekspertów klinicznych, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr. n. med. Wiesława Bala (Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej).

Oboje eksperci w swoich opiniach wskazali, iż przy obecnym kształcie zapisów programu lekowego, liczebność pacjentów włączonych do leczenia DGC będzie niewielka. Jako uzasadnienie wskazano współistnienie cisplatyny jako podstawowego leku w chemioterapii, co wiąże się z tym, że chorzy którzy będą mieli p-wskazania do ddMVAC również mogą mieć p-wskazania do stosowania DGC.

Dodatkowo dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wskazała na możliwe problemy z kwalifikacją pacjentów do leczenia durwalumabem ze względu na to, że „Udokumentowanie p-wskazań do zastosowania schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC może być dość subiektywną oceną”.

Dr Wiesław Bal wskazał na brak uzasadnienia merytorycznego do ograniczenia stosowania DGC wyłącznie do pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania schematu ddMVACC, natomiast dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż takie ograniczenie jest uzasadnione. Jednocześnie eksperci kliniczni wskazali, iż w wyniku obecnych zapisów oceniana technologia będzie niszowa – w zasadzie przeciwwskazania do antracyklin jest również przeciwwskazaniem do cisplatyny (niewydolność serca).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi) w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.

Porównanie DGC vs GC [NIAGARA]

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) nie została osiągnięta w ramieniu DGC, w ramieniu kontrolnym i wyniosła 46,1 miesiąca [95%CI: 32,2; nie osiągnięto]. Analiza wykazała istotnie statystycznie niższe o 32% ryzyko progresji, nawrotu, niewykonania radykalnej cystektomii lub zgonu z dowolnej przyczyny w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym (HR=0,68 [95%CI: 0,56; 0,82], $p<0,001$).

Mediana przeżycia całkowitego (zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, OS) nie została osiągnięta zarówno w grupie DGC, jak i w ramieniu kontrolnym. Analiza wykazała istotnie

statystycznie niższe o 25% ryzyko zgonu w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym (hazard względny (HR)=0,75 [95%CI: 0,59; 0,93], p=0,01).

Zgon wystąpił u 136 pacjentów (25,5%) w ramieniu DGC i 169 pacjentów (31,9%) w ramieniu kontrolnym. Odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon po 60 miesiącach, był istotnie statystycznie większy w ramieniu DGC: 71% vs 64%, OR=1,39 [95%CI: 1,07; 1,79], p=0,01; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,01; NNT dla 46 miesięcy=14 [95%CI: 7; 65].

Porównanie DGC vs GCN – porównanie pośrednie (badanie NIAGARA i CheckMate 274)

Wyniki opracowań wtórnych

Metaanaliza sieciowa (Petrelli 2025) zawierała ranking SUCRA, który ustawiał analizowane terapie w kolejności wynikającej z efektywności terapii. Terapia oparta na chemioterapii neoadjuwantowej, następnie radykalna cystektomia i następująca po niej chemioterapia adjuwantowa nivolumabem została najwyżej uplasowana w rankingu (terapia najbardziej obiecująca) (SUCRA 0,99), następną terapią była neoadjuwantowa terapia DGC (SUCRA 0,82) oraz terapia zagęszczoną dawką cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny (ddMVAC) (SUCRA 0,78). Rranking SUCRA posiada ograniczenie związane z badaniem VESPER w którym zastosowano 6 cykli ddMVAC. W polskich wytycznych (PTOK 2025) wskazują na terapię neoadjuwantową od 4 do 6 cykli leczenia ddMVAC.

Natomiast wg metaanalizy sieciowej Matsukawa 2025 w rankingu SUCRA dla OS terapia ddMVAC osiąga 79% dostarczając maksymalny benefit dla wskaźnika przeżycie całkowite. Terapia durwalumab + GC osiągnęła 69%. Metaanaliza Matsukawa 2025 posiada takie samo ograniczenie jak Petrelli 2025.

Dodatkowe dowody naukowe

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wielośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania durwalumabu do terapii neoadjuwantowej gemcytabiną i cisplatyną, po której wykonano radykalną cystektomię, a następnie monoterapii durwalumabem w leczeniu uzupełniającym (DGC) u pacjentów z operacyjnym rakiem urotelialnym naciekającym warstwę mięśniową (badanie SAKK 06/17).

EFS po 2 latach od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego w badaniu wynosił 75,7% [95%CI: 61,8; 85,1]. Mediana EFS nie została osiągnięta.

OS wynosiło 80,8% (95%CI: 67,2; 89,2) po 3 latach.

Analiza bezpieczeństwa

NIAGARA: DGC vs. GC.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu NIAGARA wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (99,4% vs 99,8%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (69,4% vs 67,5%). Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (5,1% vs 5,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w ramieniu durwalumabu niż w ramieniu kontrolnym (21% vs 15%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania chemioterapii były porównywalne w obu analizowanych ramionach (13,6% vs 15,2%). Wykazano porównywalną w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do odwołania operacji (1,1% vs 1,3%) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji (1,7% vs 1,1 %).

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (około 36 lat). Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Koszty produktu Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie (GC) w terapii neoadjuwantowej, a następnie durwalumab stosowany w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnych tj. 1) chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie

przy braku leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii oraz 2) chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie oraz niwolumabie w monoterapii po radykalnej cystektomii (GCN).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż stosowanie terapii DGC w miejsce GC jest droższe w wariancie zarówno w wariancie bez RSS – koszt inkrementalny 229 065 PLN oraz z RSS – koszt inkrementalny [REDACTED]. W porównaniu ze schematem GCN stosowanie wnioskowanej interwencji również jest droższe w obu wariantach, odpowiednio 206 053 PLN oraz [REDACTED].

Oszacowane wartości ICUR dla porównania z GC wyniosły [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 222 382 PLN/QALY bez RSS, natomiast dla GCN [REDACTED] z RSS oraz 295 285 PLN/QALY bez RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji w wariancie z RSS dla obu komparatorów oraz w wariancie bez RSS dla schematu GC, natomiast powyżej progu w wariancie bez RSS w porównaniu do GCN.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania z GC: [REDACTED] niezależnie od RSS.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [REDACTED] oraz efektywnej ceny netto uwzględniającej RSS [REDACTED].

- dla porównania z GCN: [REDACTED] niezależnie od RSS.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [REDACTED] oraz wyższa od efektywnej CZN uwzględniającej RSS [REDACTED].

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, w wariancie z RSS dla porównania DGC z GC obserwowano największe różnice w ICUR przy: braku dyskontowania [REDACTED] oraz zmianie kosztów leczenia po progresji w 2. linii [REDACTED].

[REDACTED] Dla komparatora GCN największy wpływ również miały wspomniane scenariusze: zakres od [REDACTED] do [REDACTED].

Odnalezione przez Wnioskodawcę analizy ekonomiczne (Rieger 2025 oraz You 2025) wskazują, iż stosowanie DGC w porównaniu do GC jest droższe i skuteczniejsze, przy czym interwencja była kosztowo efektywna. W ramach weryfikacji przeglądu systematycznego odnaleziono 1 dodatkowy dokument: Su 2026. W ramach analizie testowano warianty, z których dwa odpowiadały wybranym komparatorom dla wnioskowanej interwencji: schemat GC oraz GCN w 5-letnim horyzoncie czasowym. DGC był efektywny kosztowo, przy czym generował więcej QALY oraz był tańszy w porównaniu do GC, natomiast uzyskano nieznacznie mniej QALY, przy niższym koszcie w porównaniu do GCN.

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę są:

- ograniczenia wynikające z AKL – tj. nieadekwatność analiz do ocenianego problemu zdrowotnego. W badaniu NIAGARA nie ograniczono populacji do pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania terapii ddMVAC, tym samym modelowanie wyników zdrowotnych obarczone jest niepewnością.
- niedojrzałość wyników – dostępne są dane jedynie z analizy okresowej, gdzie dojrzałość EFS wynosiła 39% (410/1050), natomiast w modelu liczone wyniki w perspektywie horyzontu dożywnotnego;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- przyjęcie użyteczności z badania NIAGARA specyficznych dla stanów zdrowia w analizie podstawowej oraz specyficznych dla leczenia w analizie wrażliwości, przy czym założono, iż będą one takie same dla GCN jak dla DGC. Dodatkowo nie uwzględniono w analizach wrażliwości alternatywnych wartości użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

³ 244 821 PLN/QALY

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet z zaproponowanym RSS, przy założeniu, że do leczenia w programie lekowym kwalifikować się będą pacjenci m.in. z przeciwwskazaniem do przyjmowania schematu ddMVAC, tj. aktualnie stosujący schemat GC przed zabiegiem radykalnej cystektomii (wg założeń Wnioskodawcy - [redacted] pacjentów z populacji pacjentów ze stanem określonym we wniosku: [redacted]. (zakres: [redacted]) w 1. roku analizy i [redacted] (zakres: [redacted]) w 2. roku analizy), będzie generować:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS:

- [redacted]
- [redacted]

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji w analizie wpływu na budżet oszacowali wielkość populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), obejmujące m.in. przeciwwskazania do stosowania schematu ddMVAC. W ramach obliczeń skorzystano z danych przedstawionych przez Wnioskodawcę oraz z opinii ekspertów klinicznych (17 os. w 1. roku analizy oraz 18 os. w 2. roku analizy). Według opinii dr n. med. Wiesława Bala, KW w dziedzinie onkologii klinicznej: „Oceniana technologia będzie niszowa – w zasadzie przeciwwskazania do antracyklin jest również przeciwwskazaniem do cisplatyny (niewydolność serca)”:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS:

- [redacted]
- [redacted]

Dodatkowo w BIA Wnioskodawcy, oszacowano wyniki z uwzględnieniem schematu ddMVAC. Wskazują one, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą, w wariantcie z RSS [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, KW w dziedzinie onkologii klinicznej:

- zgłosiła uwagę do zapisów dotyczących kryteria kwalifikacji. W swojej uwadze wskazała, że: „udokumentowanie p-wskazań do zastosowania schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC może być dość subiektywną oceną”.

Dr n. med. Wiesław Bał, KW w dziedzinie onkologii klinicznej:

- zaproponował usunięcie punktu 2 z kryteriów kwalifikacji;
- wskazał na zawikłanie zapisów:

„Durwalumab jest stosowany w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym), po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci monoterapii durwalumabem (dotyczy tylko chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do chemioterapii ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)

zamiast:

Decyzję o zastosowaniu immunoterapii w leczeniu okołooperacyjnym podejmuje lekarz, po uwzględnieniu możliwości oraz zasadności klinicznej zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii opartej o cisplatynę, w tym ddMVAC, finansowanej w ramach katalogu chemioterapii oraz po udokumentowaniu przeciwwskazań do stosowania chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem schematu z zagęszczeniem dawki ddMVACC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)”;

- zgłosił uwagę: „Czy w razie progresji choroby (na leczeniu lub po) można pacjenta kwalifikować do leczenia GC + avelumab (I linia leczenia paliatywnego) lub pembrolizumabem? –

Zapis o pembrolizumabie ma niezgodność pomiędzy: „Pembrolizumab stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny”

a zapisem

„niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny – to jest pierwsza linia leczenia paliatywnego; (terapię GC+D lub GC+ nivo spełniają ten zapis)”

- zgłosił uwagę: „Czy jeśli dojdzie do progresji choroby (szczególnie w trakcie leczenia) to można kwalifikować chorego do Enfortumabu Vedotyiny? - byłoby to wysoce uzasadnione klinicznie i trzeba to doprecyzować”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: 2 pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2026, NICE 2026) oraz wskazano na niewielką dodatkową korzyść (G- BA 2026). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyniki skuteczności klinicznej, określając ją jako akceptowalną dodatkową/niewielką dodatkową korzyść kliniczną. Warunkami, jakie wskazują, są: obniżenie ceny, prowadzenie leczenia przez doświadczonych lekarzy, refundowanie wyłącznie w przypadku przerwania leczenia, w przypadku progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (CDA-AMC 2026) oraz przestrzeganie porozumienia cenowego (NICE 2026).

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imfinzi, Durvalumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05000456031493
Kod ATC	L01FF03
Droga podania	Dożylna, w postaci infuzji trwającej 1 godzinę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie okołoperacyjne, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), przeciwwskazań do stosowania chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. Numery pozwoleń do dopuszczenia do obrotu: EU/1/18/1322/001-2.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>, MIBC).
Status leku sierociego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Imfinzi

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.tripdatabase.com
- wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej www.google.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.05.2026 r., wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2025 r.

W przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią, tj., czyli usunięciem węzłów chłonnych. Polskie wytyczne PTOK 2025 wskazują, iż standardem postępowania w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową jest chemioterapia neoadjuwantowa z wykorzystaniem schematów skojarzonych opartych o cisplatynę. Chemioterapia adjuwantowa jest rekomendowana po radykalnej cystektomii, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również rozważenie immunoterapii w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii.

W wytycznych Europejskich (EAU 2026) oraz Amerykańskich (NCCN 2026) opublikowanych po dacie rejestracji produktu leczniczego Imfinzi w ocenianym wskazaniu, wskazano na zasadność stosowania durwalumabu w skojarzeniu z CG w leczeniu okołoperacyjnym u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2026 (Europa)	Wytyczne dotyczące leczenia naciekającego warstwę mięśniową oraz przerzutowego raka pęcherza – aktualizacja marzec 2026. <u>Leczenie okołoperacyjne</u> Należy zaoferować okołoperacyjną chemoimmunoterapię z zastosowaniem cisplatyny/gemcytabiny oraz durwalumabu pacjentom z rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę (MIBC) (T2–T4a, cN0–1, M0), którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie (<i>dopuszczalny współczynnik przesączania kłębuszkowego ≥ 40 ml/min</i>) oraz immunoterapii. Zalecenie silne Należy zaoferować okołoperacyjne leczenie enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem pacjentom z MIBC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie. Zalecenie silne Należy zaoferować neoadiuwantową chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie pacjentom z MIBC (T2–T4a, cN0–1, M0), którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie. Zalecenie silne Nie należy oferować neoadiuwantowej chemioterapii skojarzonej zawierającej karboplatinę pacjentom, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie. Zalecenie silne Należy zaoferować adiuwantową chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie pacjentom z chorobą w stadium pT3/4 i/lub pN+, jeżeli nie zastosowano wcześniej neoadiuwantowego leczenia systemowego. Zalecenie silne Należy zaoferować adiuwantowe leczenie niwolumabem pacjentom z wysokiego ryzyka rakiem urotelialnym naciekającym mięśniówkę ($\geq$ ypT2N0 po neoadiuwantowej chemioterapii [NAC] lub pT3/4 i/lub pN+), którzy nie kwalifikują się do adiuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie lub którzy odmówili takiego leczenia. Należy zauważyć, że zatwierdzenie przez FDA obowiązuje niezależnie od statusu PD-L1, natomiast zatwierdzenie przez EMA dotyczy wyłącznie przypadków z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. Zalecenie silne <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: wg GRADE</u>
PTOK 2025 (Polska)	Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej <u>Leczenie neoadiuwantowe</u> Chemioterapia przedoperacyjna jest standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (zaawansowanie $\geq$ T2) (I, A). Karboplatyna nie powinna być stosowana w leczeniu neoadiuwantowym (I, A). Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat ddMVAC (I, A). Opcjonalne schematy leczenia przedoperacyjnego to aaMVAC oraz ddGC (II, A). Leczenie przedoperacyjne powinno trwać 8–12 tygodni (4–6 kursów) (I, A). W przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N+) i kwalifikacji do radykalnej cystektomii leczenie przedoperacyjne należy prowadzić jak u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, z dążeniem do podania 6 kursów chemioterapii (III, B). Leczenie przedoperacyjne nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A). Chorych z rozpoznaniem rzadkich postaci raka pęcherza moczowego należy kwalifikować do postępowania leczniczego/terapeutycznego indywidualnie (III, B). <u>Leczenie adiuwantowe</u> Adiuwantowa chemioterapia oparta o skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną powinna być rozważana u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego po radykalnej cystektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali oni neoadiuwantowej chemioterapii, a nie stwierdza się przeciwwskazań do podania cisplatyny (II, B). U chorych na raka urotelialnego pęcherza z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny w ramach leczenia uzupełniającego nie rekomenduje się stosowania chemioterapii opartej o karboplatinę. Chorzy na raka urotelialnego pęcherza lub UTUC, u których po chemioterapii przedoperacyjnej stwierdza się chorobę resztkową, powinni otrzymać uzupełniającą immunoterapię niwolumabem. U chorych na UTUC po radykalnej nefroureterektomii niepoprzedzonej chemioterapią przedoperacyjną należy zastosować adiuwantową chemioterapię w oparciu o schemat GC (ewentualnie GK) (I, A). W przypadku chorych na raka pęcherza i UTUC z pooperacyjnym stopniem zaawansowania pT3–pT4a i/lub pN+, u których nie zastosowano chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ można zastosować uzupełniającą immunoterapię niwolumabem, zamiast chemioterapii (II, B). <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> 1. Jakość naukowych dowodów I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i> 2. Kategorie rekomendacji <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i>
NCCN 2026 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne dotyczące leczenia ślinotoku u dzieci i młodzieży z przewlekłymi chorobami neurologicznymi. Leczenie pacjentów z MIBC lub przerzutowym rakiem pęcherza <u>Chemioterapia neoadjuwantowa</u> Preferowana – ddMVAC od 3 do 6 cykli Przydatne w określonych okolicznościach CG (4 cykle) <u>Leczenie okołoperacyjne</u> Preferowane są Neoadjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie lub okołoperacyjna immunoterapia w skojarzeniu z durwalumabem, a następnie radykalna cystektomia (kategoria 1) Dla pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie zalecana jest okołoperacyjna terapia enfortumabem vedotin w skojarzeniu z pembrolizumabem a następnie radykalna cystektomia <u>Leczenie adjuwantowe po wcześniejszym leczeniu neoadjuwantowym opartym na platynie</u> Preferowana – niwolumab (kategoria 1) Przydatne w określonych okolicznościach - pembrolizumab <u>Leczenie adjuwantowe przy braku wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego opartego na platynie</u> Preferowana – ddMVAC od 3 do 6 cykli Przydatne w określonych okolicznościach niwolumab, CG (4 cykle), pembrolizumab <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> <i>1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN;</i> <i>2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</i> <i>2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN;</i> <i>3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</i> Wszystkie rekomendacje mają siłę 2A o ile nie wskazano inaczej.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
GC (chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego)	TAK	Gemcytabina, cisplatyna, metotreksat i doksorubicyna są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach katalogu C.	Wybór zasadny.
GCN (chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii)	TAK	Niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (Obwieszczenie MZ). Leczenie uzupełniające pembrolizumabem po radykalnej cystektomii raka pęcherza moczowego naciskającego warstwę mięśniową po nie jest finansowane w Polsce.	
ddMVAC (chemioterapia z zagęszczeniem dawki: metotreksat + winkrystyna + doksorubicyna + cisplatyna w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego)	TAK	Analizowana interwencja jest terapią okołoperacyjną i składa się z leczenia neoadjuwantowego (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną) oraz leczenia adjuwantowego (durwalumab	Wybór niezasadny. W ramach przekazanego projektu programu lekowego, jednym z kryteriów włączenia do leczenia durwalumabem jest obecność udokumentowanych

		w monoterapii). Biorąc pod uwagę dodanie chemioterapii do immunoterapii w fazie leczenia neoadjuwantowego wnioskowana populacja dotyczy pacjentów kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego (w tym do leczenia chemioterapią neoadjuwantową). W związku z powyższym brak leczenia neoadjuwantowego nie stanowi opcji alternatywnej dla analizowanej populacji. Jednocześnie zastosowanie chemioterapii w leczeniu adjuwantowym zalecane w przypadku braku leczenia neoadjuwantowego również nie dotyczy analizowanej populacji i nie stanowi opcji alternatywnej. Obecnie w Polsce w ramach chemioterapii opartej o związki platyny stosuje się dwa schematy: GC i ddMVAC. Schemat ddMVAC jest schematem charakteryzującym się dużą toksycznością, w związku z czym w praktyce stosuje się 3-4 cykle, zamiast pełnych 6 cykli, co potwierdzają polscy klinicyści (patrz: Analiza wpływu na budżet). Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęto, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej stosowane są 4 cykle schematu ddMVAC (zamiast pełnych 6 cykli) i taki schemat uwzględniono w analizach.	przeciwwskazań do stosowania schematu ddMVAC. Tym samym schemat ddMVAC nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.
--	--	--	--

Wnioskodawca wskazuje, iż „proponowane zawężenie populacji do pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania ddMVAC pozycjonuje innowacyjną terapię durwalumabem z udowodnioną skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa, po leczeniu chemioterapią ddMVAC, co nie znajduje uzasadnienia”.

Dr Wiesław Bal wskazał na brak uzasadnienia merytorycznego do ograniczenia stosowania DGC wyłącznie do pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania schematu ddMVAC, natomiast dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż takie ograniczenie jest uzasadnione. Jednocześnie eksperci kliniczni wskazali, iż w wyniku obecnych zapisów oceniana technologia będzie niszowa – w zasadzie przeciwwskazania do antracyklin jest również przeciwwskazaniem do cisplatyny (niewydolność serca).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL Wnioskodawcy ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi) w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.

Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 AKL Wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę doprecyzowanie pierwotnego opisu populacji pacjentów w treści programu lekowego (ograniczenie do populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC – metotreksat, winblastyna, dokсорubicyna, cisplatyna), analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia porównania z ddMVAC. Porównanie wnioskowanej terapii z ddMVAC przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy powyżej 18 r.ż. z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową. W pierwszej kolejności założono włączenie badania head-to-head. W przypadku nieodnalezienia badań dla populacji docelowej założono włączenie badania ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy poniżej 18 r.ż..	Populacja w badaniu klinicznym szersza niż w projekcie programu lekowego.
Interwencja	Durwalumab (DUR) w leczeniu okołooperacyjnym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	- chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC); - chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie (GC), a następnie niwolumab w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii.	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie specyficzne dla choroby (DSS), - przeżycie bez przerzutów (MFS), - przeżycie wolne od choroby (DFS), - wyniki raportowane przez pacjentów (PROs). Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane, - ciężkie zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.	Badania porównujące różne dawki, schematy leczenia, mechanizmy leczenia, porównujące subpopulacje, ograniczające rasy chorych, zawierające tylko wyniki miar laboratoryjnych.	Brak uwag.
Typ badań	- badania pierwotne randomizowane z grupą kontrolną, prospektywne - RWE w których oceniano stosowanie durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym (DGC) w leczeniu neoadjuwantowym, po	- przeglądy niesystematyczne; - opisy przypadków; - opracowania poglądowe;	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii.	- doniesienia konferencyjne; - brak predefiniowanych kryteriów ograniczających dla RWE.	
Inne kryteria	- publikacje pełnotekstowe; - publikacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje w innych językach niż polski i angielski.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją porównujące bezpieczeństwo i skuteczność DGC (terapia okołoperacyjna) vs. chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym: badanie NIAGARA;
- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii neoadjuwantowej lub brak leczenia neoadjuwantowego vs. leczenie adjuwantowe niwolumabem w monoterapii lub brak leczenia uzupełniającego: badanie CheckMate 274;
- badanie CheckMate 274 (niwolumab vs placebo) wykorzystano do porównania pośredniego.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 5 spełniających kryteria populacji opracowań wtórnych: Noelle 2025, Petrelii 2025, Suartz 2025, Yanagisawa 2025, Matsukawa 2025. Wszystkie zakwalifikowane przeglądy systematyczne obejmowały wyniki dla populacji pacjentów z naciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (MIBC) poddanych terapii neoadjuwantowej. Dodatkowo do przeglądu Wnioskodawcy włączono badanie II fazy SAKK 06/17 w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania durwalumabu do terapii neoadjuwantowej gemcytabiną i cisplatyną, po której wykonano radykalną cystektomię, a następnie monoterapii durwalumabem w leczeniu uzupełniającym (DGC) u pacjentów z operacyjnym rakiem urotelialnym naciekającym warstwę mięśniową.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NIAGARA Powles 2024 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Typ badania: faza III, randomizowane (1:1) wieloośrodkowe (188 ośrodków w 22 krajach), prowadzone metodą otwartej próby, populacja ITT ang. intention-to-treat. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Interwencje:</u> w grupie DGC pacjenci otrzymali: - cztery 3-tygodniowe cykle leczenia neoadjuwantowego DUR w dawce 1500 mg z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² 1. i 8. dnia cyklu i cisplatyną w dawce 70 mg/m² 1. dnia cyklu, - radykalna cystektomia, - potem do ośmiu cykli adjuwantowo DUR (w dawce 1500 mg) podawanego dożylnie co 4 tygodnie. grupa kontrolna: - ten sam schemat leczenia neoadjuwantowego, - cystektomia, - brak dalszego leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: ≥ 18 lat; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (T2, T3 lub T4a, N0 lub N1 i M0); - Pacjenci z chorobą T2N0 byli ograniczeni do 40% całkowitej liczby uczestników. - kwalifikujący się do leczenia cisplatyną; - klirens kreatyniny od 40 do <60 ml/min/1,73 m² (ograniczenie do 20% całkowitej liczby uczestników) - klirens kreatyniny ≥60 ml/min/1,73 m²; - wysoka ekspresja PD-L1 w guzie. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - wcześniej otrzymywana chemioterapia systemowa lub immunoterapię z powodu raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę - pacjenci z czystym rakiem nieurotelialnym - rak z cechami histologiczne drobnokomórkowymi.	<u>Punkty końcowe oceniane w badaniu:</u> Pierwszorzędowe punkty końcowe: - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), Drugorzędowe punkty końcowe: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie specyficzne dla choroby (DSS), - przeżycie bez przerzutów (MFS), - przeżycie wolne od choroby (DFS), - jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów, PROs).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Mediana czasu obserwacji:</u> EFS: 42,3 mies. (zakres: 0,03; 61,3) OS: 46,3 mies. (zakres: 0,03; 64,7)	<u>Liczba pacjentów:</u> • DUR: 533; • DGC: 530.	
CheckMate 274 Bajorin 2021 (publikacja wyników z fazy przedłużonej Galsky 2025) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb	Typ badania: randomizowane (1:1), wieloośrodkowe, międzynarodowe (156 ośrodków w 29 krajach), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, populacja ITT ang. intention-to-treat. <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.: • 22,1 mies. w grupie NIV, 18,7 mies. w grupie placebo; • 25,5 mies. w grupie NIV, 22,4 mies. w grupie PLA. <u>Interwencje:</u> • NIV 240 mg podawane co 2 tygodnie do roku lub do wznowy lub przerwania udziału w badaniu	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli > 18 r.ż. z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową; • radykalna operacja 120 dni przed randomizacją; • z lub bez neoadjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie; • wysokim ryzykiem nawrotu (stadium patologiczne pT2-pTa lub pT0/x-pT4a/N+ przyjmujący neoadjuwantową terapię opartą na cisplatynie; chorzy którzy nie przyjmowali neoadjuwantowej terapii opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pT0/x-pT4a/N+ i chorzy, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie z powodu przeciwwskazań bądź odmowy); • ocena sprawności 0 lub 1 wg ECOG <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsza częściowa cystektomia lub nefrektomia; • adiuwantowa terapia systemowa; • radioterapia po radykalnej operacji raka urotelialnego; • wcześniejszy nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem pacjentów leczonych w celu wyleczenia i w remisji); • leczenie immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni od leczenia. <u>Liczba pacjentów:</u> • NIV: 353; • PLA: 356.	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> • przeżycie wolne od choroby (DFS). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) • przeżycie specyficzne dla choroby (DSS), • przeżycie bez nawrotu poza drogami nabłonka przejściowego, • przeżycie bez przerzutów • bezpieczeństwo i tolerancja, • jakość życia związana ze zdrowiem.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 oraz 6.1 AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazie PubMed dnia 20.05.2026 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań pierwotnych za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Badanie NIAGARA oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku zaślepienia badania. Badanie CheckMate 274 oceniono na maksymalną możliwą do uzyskania liczbę punktów, tj. 5 punktów w skali Jadad. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011) obejmuje domeny w zakresie: ryzyko błędu związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem, inne czynniki. Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w skali Cochrane w zakresie większości domen. W NIAGARA nieznane jest ryzyko błędu związane z zaślepieniem pacjentów i badaczy. W badaniu CheckMate 274 potencjalny błąd systematyczny może indukować selektywne raportowanie. Szczegółowy opis oceny badań znajduje się w rozdziale 4.2.2 AKL Wnioskodawcy.

Główne ograniczenia badań wg Wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie DGC ze schematem leczenia uwzględniającym chemioterapię neoadjuwantową i leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radykalnej cystektomii.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej dla terapii okołoperacyjnej durwalumabem w skojarzeniu z terapią neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Poważnym ograniczeniem AKL Wnioskodawcy jest szersza (klinicznie) populacja pacjentów w badaniu rejestracyjnym na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii DGC. W ramach kryteriów włączenia do badania NIAGARA nie uwzględniono przeciwwskazań do stosowania schematu ddMVAC, tym samym populacja włączona do badania nie jest zgodna z populacją kwalifikowaną do terapii DUR w ramach programu lekowego: leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Ograniczeniem badania NIAGARA oraz badania CheckMate 274 jest niedojrzałość wyników.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Głównym ograniczeniem analizy AKL jest niedojrzałość wyników badań pierwotnych na podstawie których dokonano porównania pośredniego.

Jednakże wyniki rankingu SUCRA przeprowadzone w ramach włączonych do przeglądu opracowań wtórnych nie są w pełni spójne wskazując na przewagę chemioterapii adjuwantowej niwolumabem (Petrelli 2025) lub terapii ddMVAC (Matsukawa 2025). Tym samym należy z ostrożnością wnioskować na temat skuteczności ocenianej technologii względem komparatorów i odnoszonych benefitów przez pacjentów.

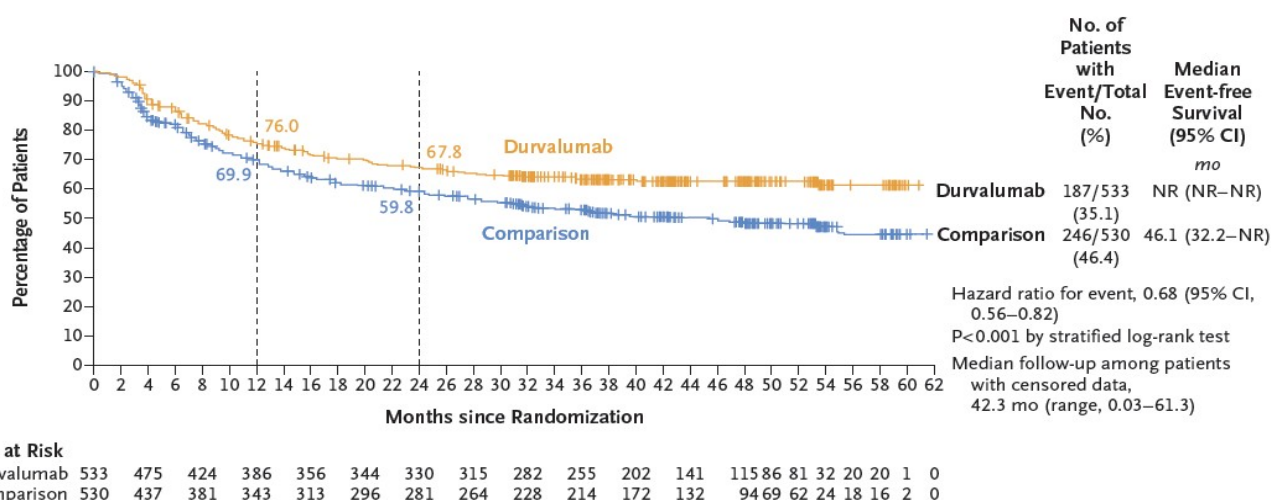
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

Porównanie DGC vs GC [NIAGARA]

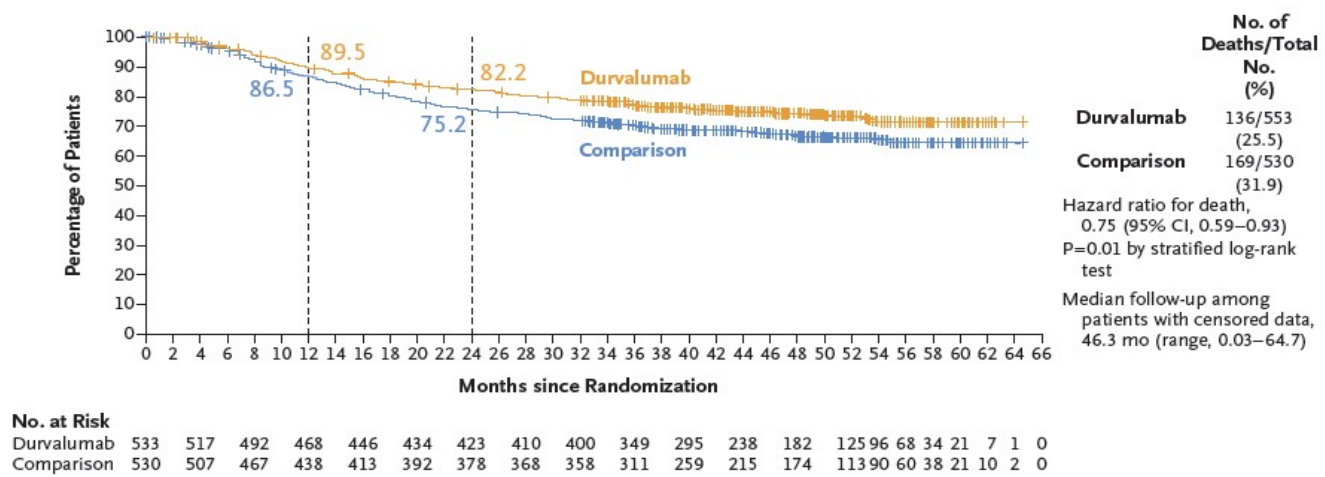
Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) nie została osiągnięta w ramieniu DGC, w ramieniu kontrolnym i wyniosła 46,1 miesiąca [95%CI: 32,2; nie osiągnięto]. Analiza wykazała istotnie statystycznie niższe o 32% ryzyko progresji, nawrotu, niewykonania radykalnej cystektomii lub zgonu z dowolnej przyczyny w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym (HR=0,68 [95%CI: 0,56; 0,82], $p<0,001$).



Ryc. 1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): DGC vs GC. Ocena BICR.

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) zdefiniowana jako odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania T0N0M0 występowała istotnie statystycznie częściej w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym tj.: 37% vs 28%, iloraz szans (OR)=1,57 [95%CI: 1,21; 2,03], $p=0,0007$; różnica ryzyka (RD)=0,10 [95%CI: 0,04; 0,15], $p=0,0006$; liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt terapeutyczny w czasie (NNT) dla 6 miesięcy=10 [95%CI: 6; 23].

Mediana przeżycia całkowitego (zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, OS) nie została osiągnięta zarówno w grupie DGC, jak i w ramieniu kontrolnym. Analiza wykazała istotnie statystycznie niższe o 25% ryzyko zgonu w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym (hazard względny (HR)=0,75 [95%CI: 0,59; 0,93], $p=0,01$).

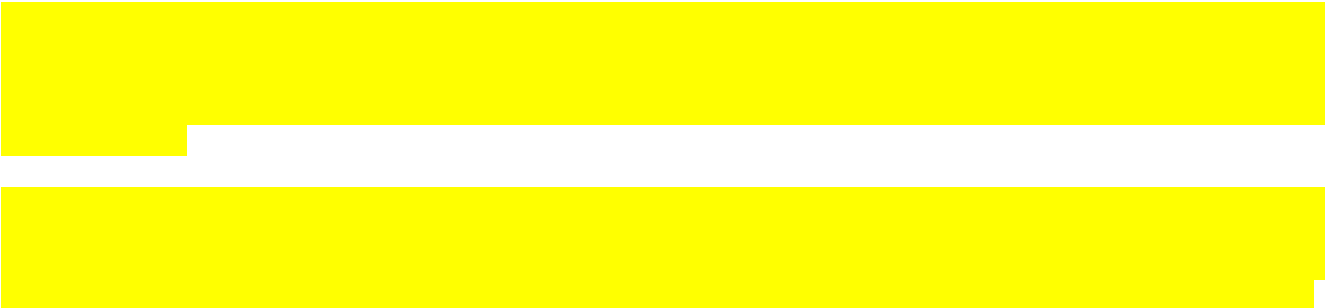


Ryc. 2 Przeżycie całkowite (OS): DGC vs GC.

Zgon wystąpił u 136 pacjentów (25,5%) w ramieniu DGC i 169 pacjentów (31,9%) w ramieniu kontrolnym. Odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon po 60 miesiącach, był istotnie statystycznie większy w ramieniu DGC: 71% vs 64%, OR=1,39 [95%CI: 1,07; 1,79], p=0,01; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,01; NNT dla 46 miesięcy=14 [95%CI: 7; 65].

Odpowiedź patologiczna w stadium <T2 była istotnie statystycznie większa w ramieniu DGC niż w ramieniu kontrolnym. Odsetek pacjentów po radykalnej cystektomii i leczeniu neoadjuwantowym w ramieniu DGC=50% vs. 41% ramię kontrolne, OR=1,45 [95%CI: 1,14; 1,85], p=0,003; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,003; NNT dla 6 miesięcy=10 [95%CI: 6; 31].

Porównanie DGC vs GCN – porównanie pośrednie (badanie NIAGARA i CheckMate 274)



[Redacted]

3

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4

[Redacted]

Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 7. Zestawienie opracowań wtórnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Suartz 2025	<u>Populacja</u> pacjenci z rakiem pęcherza moczowego <u>Interwencje</u> terapia neoadjuwantowa z immunoterapią <u>Rodzaj badań</u> 35 badań prospektywnych (badania RCT i badania kohortowe)	DGC vs GC (NIAGARA) Autorzy przeglądu systematycznego jedynie zestawili wyniki uzyskane w badaniach: pCR: 37,3% vs 27,5%; pT1N0: 49,7% vs 40,6%; EFS po 24 mies.: 67,8% vs 59,8%; OS po 24 mies.: 82,2% vs 75,2%; irAE: 98 (18,5%) vs 77 (14,6%); irAE st. 3-4: 11 (2%) vs 4 (0,75%); niewydolność nerek: 18,5% vs 14,6%; odwołanie RC z powodu TRAE: 9 (1,7%) vs 6 (1,1%); przerwanie leczenia: 21,1% vs 15,1% DGC (SAK 06/17) pCR: 32,7%; pT1N0: 59,6%; EFS po 36 mies.: 73%; OS po 36 mies.: 81%; irAE: 29 (50%); irAE st. 3-4: 7 (12%); zapalenie wątroby (14%) /biegunka (12%) / zwiększona aktywność lipazy lub amylazy (11%) Wnioski autorów: Wyniki III fazy badania NIAGARA rzucają światło na korzyści okołoperacyjnej chemioimmunoterapii w zakresie przeżycia w porównaniu z tradycyjną chemioterapią neoadjuwantową, pozycjonując ICI jako potencjalny, wschodzący standard terapii neoadjuwantowej w MIBC. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów, którzy nie mogą poddać się chemioterapii z powodu chorób współistniejących lub złego stanu ogólnego. Niemniej jednak, zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (irAE) stanowią istotne ograniczenie, wpływając na znaczną część pacjentów, a w niektórych przypadkach prowadząc do przerwania leczenia. Koszty terapii ICI może ograniczać jej dostępność. Przyszłe badania powinny priorytetowo traktować rozwój ICI o zmniejszonej liczbie działań niepożądanych i zoptymalizowanego dawkowania w celu zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.
Noelle 2025	<u>Populacja</u> dorośli pacjenci z MIBC poddawani RC <u>Interwencje</u> chemioterapia neoadjuwantowa przed RC <u>Rodzaj badań</u> 7 badań (w tym badanie NIAGARA)	DGC vs GC, na podstawie NMA W ramach przeglądu wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie pCR: OR=1,5 [95%CI: 1,1; 1,9] oraz OS: OR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78] Wnioski autorów: Metaanaliza oferuje szczegółową ocenę schematów leczenia NAC w MIBC, a DGC wydaje się być obiecującym kandydatem ze względu na swoją skuteczność i profil bezpieczeństwa. Poprzez syntezę różnorodnych dowodów i usunięcie krytycznych luk, badanie to stanowi solidną podstawę zarówno do podejmowania decyzji klinicznych, jak i przyszłych badań mających na celu poprawę wyników leczenia pacjentów z MIBC. Konieczne są dalsze badania w celu dopracowania kryteriów doboru pacjentów i optymalizacji strategii NAC w celu maksymalizacji korzyści klinicznych.
Petrelli 2025	<u>Populacja</u> pacjenci z histologicznie potwierdzonym MIBC bez przerzutów <u>Interwencje</u> terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa (chemioterapia i/lub immunoterapia) <u>Rodzaj badań</u> 12 badań RCT (w tym badanie NIAGARA)	DGC vs GC, na podstawie NIAGARA: W ramach przeglądu wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie: EFS: HR=0,68 [95% CI: 0,56; 0,82] oraz OS: OR=0,75 [95% CI: 0,59; 0,93]. Metaanaliza sieciowa (Petrelli 2025) zawierała ranking SUCRA, który ustawił analizowane terapie w kolejności wynikającej z efektywności terapii. Terapia oparta na chemioterapii neoadjuwantowej, następnie radykalna cystektomia i następująca po niej chemioterapia adjuwantowa nivolumabem została najwyżej uplasowana w rankingu (terapia najbardziej obiecująca) (SUCRA 0,99), następną terapią była neoadjuwantowa terapia DGC (SUCRA 0,82) oraz terapia zagęszczoną dawką cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny (ddMVAC) (SUCRA 0,78). Rranking SUCRA posiada ograniczenie związane z badaniem VESPER w którym zastosowano 6 cykli ddMVAC. W polskich wytycznych (PTOK 2025) wskazują na terapię neoadjuwantową od 4 do 6 cykli leczenia ddMVAC. Wnioski autorów: Metaanaliza sieciowa potwierdza rutynowe stosowanie około- lub przedoperacyjnej terapii systemowej w MIBC. Neoadjuwantowa chemioterapia skojarzona, oparta na cisplatynie pozostaje podstawową terapią, zapewniając najbardziej przekonującą korzyść w zakresie OS. W przypadku niedostępności inhibitorów punktów kontrolnych, ddMVAC stanowi potwierdzoną, wysoko ocenianą alternatywę z dojrzałymi danymi dotyczącymi przeżycia. Okołooperacyjna chemioimmunoterapia z użyciem durwalumabu oraz adjuwantowa chemioterapia cisplatyną przynoszą prawdopodobną poprawę w zakresie przeżycia na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości. Dowody uzasadniają warunkowe wdrożenie terapii, gdy środki finansowe oraz kondycja pacjenta na to pozwalają. Terapia adjuwantowa PD-1/PD-L1 w monoterapii niezawodnie zmniejsza nawroty (umiarkowana pewność w przypadku DFS/EFS), ale oferuje jedynie dowody o niskiej jakości na poprawę OS. Limitowana głównie do pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny. Wyniki z wczesnej fazy

		neoadjuwantowych skojarzeń immunoterapii pozostają w fazie eksploracyjnej ze względu na dowody niskiej jakości.
Yangisawa 2025	<u>Populacja</u> dorośli pacjenci z MIBC <u>Interwencje</u> neoadjuwantowa lub adjuwantowa terapia systemowe <u>Rodzaj badań</u> 33 badania RCT (w tym badanie NIAGARA)	DGC vs GC, na podstawie NIAGARA W ramach przeglądu wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie EFS: HR=0,68 [95%CI: 0,56; 0,82] OS: OR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,93] OS po 2 latach: 82,2% vs 75,2%, p=0,01 Brak różnicy w ciężkich zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem: 40,6% vs 40,9%. Wnioski autorów: W oparciu o korzyści w zakresie OS wynikające z ostatnich aktualizacji badań, neoadjuwantowa terapia ddMVAC i okołooperacyjna DGC zalecane są dla pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny, u których planowana jest operacja radykalnej cystektomii (zamiast samej neoadjuwantowej GC). Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane w oparciu o zróżnicowane profile bezpieczeństwa. Pomimo obiecujących wskaźników pCR po dodaniu ICI do ddMVAC, nadal nie ma danych wykazujących jakiegokolwiek korzyści w zakresie przeżycia. Osiągnięcie pCR po terapii neoadjuwantowej było związane z istotnie lepszym OS w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano tego leczenia. Adjuwantowa terapia niwolumabem jest obecnie standardem leczenia, zwłaszcza u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby pomimo neoadjuwantowej terapii. Trwające badania oceniające wpływ okołooperacyjnych nowych skojarzeń, zmieniają strategię leczenia pacjentów z MIBC.
Matsukawa 2025	<u>Populacja</u> pacjenci z naciekającym mięśniówkę rakiem pęcherza moczowego (MIBC) <u>Interwencje</u> terapia neoadjuwantowa ± radykalna cystektomia (RC) <u>Rodzaj badań</u> 12 badań prospektywnych (badania RCT w tym badanie NIAGARA) <u>35 badań nie-RCT</u>	Wyniki metaanalizy i analizy meta-regresji – pCR (% [95%CI]): ICI + chemioterapia: 40,6% [33,2; 48,5] p<0,001 Durwalumab +GC: 37% [95% CI: 0,33; 0,41] p=0,63 Chemioterapia: 17,9% [10,7; 28,4] p<0,001 GC: 12% [95% CI: 0,06; 0,22] p<0,01 ddMVAC: 19% [95% CI: 0,07; 0,41] p<0,01 ICI + chemioterapia vs chemioterapia: OR= 2,90 [95%CI: 1,43; 5,87], p<0,01 Przeżycie całkowite (OS): DGC vs GC: HR=0,75 [95%CI: 0,60; 0,94], p=0,01 Autorzy metaanalizy sieciowej na podstawie rankingu SUCRA dla OS określili, iż terapia ddMVAC osiąga 79% dostarczając maksymalny benefit dla wskaźnika przeżycie całkowite. Terapia durwalumab + GC osiągnęła 69%. Metaanaliza Matsukawa 2025 posiada takie samo ograniczenie jak Petrelli 2025. Wnioski autorów: Schematy skojarzone z chemioterapią ICI istotnie poprawiły wskaźniki pCR w porównaniu z samą chemioterapią. Jednakże wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały istotnej różnicy w OS między durwalumabem + GC a sześcioma cyklami ddMVAC. Biorąc pod uwagę wyższą częstość występowania działań niepożądanych przy sześciu cyklach ddMVAC, schematy oparte na ICI mogą być korzystniejszą opcją. Konieczne są dalsze badania, aby wyjaśnić korzyści OS wynikające z terapii skojarzonej opartej na ICI w porównaniu z obecnym standardowym schematem chemioterapii.

Dodatkowe dowody naukowe

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wielośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania durwalumabu do terapii neoadjuwantowej gemcytabiną i cisplatyną, po której wykonano radykalną cystektomię, a następnie monoterapii durwalumabem w leczeniu uzupełniającym (DGC) u pacjentów z operacyjnym rakiem urotelialnym naciekającym warstwę mięśniową (badanie SAKK 06/17). W badaniu brali udział pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, cewki moczowej lub górnych dróg moczowych w stadium klinicznym T2-T4a i ≤N1 (zdefiniowanym jako pojedynczy węzeł chłonny o największym wymiarze ≤2 cm) i bez dowodów na przerzuty odległe.

EFS po 2 latach od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego w badaniu wynosił 75,7% [95%CI: 61,8; 85,1]. Mediana EFS nie została osiągnięta.

OS wynosiło 80,8% (95%CI: 67,2; 89,2) po 3 latach.

Łącznie u 14 pacjentów wystąpiło zdarzenie obejmujące: choroba nieoperacyjna w momencie zabiegu (n=1), progresję po odmowie operacji (N=3), nawrót loko-regionalny (n=4), chorobę przerzutową (N=4) oraz połączenie nawrotu loko-regionalnego z wystąpieniem przerzutów (N=2). EFS po 3 latach wynosił 73,4% [95%CI: 59,2; 83,4].

Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 7. AKL Wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie badania NIAGARA. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 6 i 9 AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniu NIAGARA: DGC vs. GC.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
nudności	284 (53,6) / 255 (48,5)	1,23 [0,96; 1,56]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
niedokrwistość	205 (38,7) / 213 (40,5)	0,93 [0,72; 1,19]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
zaparcia	205 (38,7) / 203 (38,6)	1,00 [0,78; 1,29]	ns	0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
zmęczenie	191 (36,0) / 169 (32,1)	1,19 [0,92; 1,54]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
zakażenie układu moczowego	159 (30,0) / 153 (29,1)	1,04 [0,80; 1,36]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
zmniejszenie apetytu	141 (26,6) / 131 (24,9)	1,09 [0,83; 1,44]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na
neutropenia	137 (25,8) / 165 (31,4)	0,76 [0,58; 1,00]	0,047	-0,06 [-0,11; 0,001]	0,047	na
gorączka	110 (20,8) / 87 (16,5)	1,32 [0,97; 1,80]	ns	0,04 [-0,005; 0,09]	ns	na
biegunka	109 (20,6) / 74 (14,1)	1,58 [1,14; 2,19]	0,005	0,06 [0,02; 0,11]	0,005	16 [10; 52]
wymioty	102 (19,2) / 97 (18,4)	1,05 [0,77; 1,43]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
wzrost stężenia kreatyniny we krwi	98 (18,5) / 77 (14,6)	1,32 [0,95; 1,83]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
astenia (osłabienie)	93 (17,5) / 96 (18,3)	0,94 [0,70; 1,31]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na
zmniejszenie liczby neutrofilii	81 (15,3) / 74 (14,1)	1,10 [0,78; 1,55]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
świąd	80 (15,1) / 38 (7,2)	2,28 [1,52; 3,43]	<0,001	0,08 [0,04; 0,12]	<0,001	13 [9; 25]

Tabela 9. Analiza bezpieczeństwa w badaniu NIAGARA: DGC vs GC.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	527 (99,4) / 525 (99,8)	530/ 526	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,004 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	368 (69,4) / 355 (67,5)	530/ 526	1,09 [0,84; 1,42]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	27 (5,1) / 29 (5,5)	530/ 526	0,92 [0,54; 1,58]	ns	-0,004 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	112 (21,1) / 80 (15,2)	530/ 526	1,49 [1,09; 2,05]	0,01	0,06 [0,01; 0,11]	0,01	17
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania chemioterapii	72 (13,6) / 80 (15,2)	530/ 526	0,88 [0,62; 1,24]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na
Zdarzenia niepożądane prowadzące do odwołania operacji	6 (1,1) / 7 (1,3)	530/ 526	0,85 [0,28; 2,54]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji	9 (1,7) / 6 (1,1)	530/ 526	1,5 [0,53; 4,24]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

Analiza bezpieczeństwa w badaniu NIAGARA wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (99,4% vs 99,8%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w ramieniu durwalumabu niż w ramieniu kontrolnym OR=1,49 [1,09; 2,05]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była zbliżona w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (69,4% vs 67,5%). Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (5,1% vs 5,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania chemioterapii były porównywalne w obu analizowanych ramionach (13,6%

vs 15,2%). Wykazano porównywalną w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do odwołania operacji (1,1% vs 1,3%) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji (1,7% vs 1,1 %).

W ramieniu durwalumabu wykazano istotnie statystycznie większą niż w ramieniu kontrolnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (20,9% vs 3,0%, OR=8,44 [95%CI: 4,92; 14,49], $p<0,00001$; RD=0,18 [95%CI: 0,14; 0,22], $p<0,00001$; NNH_{46 mies.}=6 [95%CI: 5; 8]). Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie w ramieniu durwalumabu i w ramieniu kontrolnym (95% vs 93%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC), kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, u których możliwe jest przeprowadzenie radykalnej cystektomii. przy jednoczesnym występowaniu przeciwwskazań do terapii ddMVAC.

Porównywane interwencje

Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym oraz w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii (DGC) 1) vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie przy braku leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii oraz 2) vs chemioterapia neoadjuwantowa oparta na cisplatynie oraz niwolumabie w monoterapii po radykalnej cystektomii (GCN).

Wnioskodawca przeprowadził również porównanie ze schematem ddMVAC (uwzględniając pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii ddMVAC), jednak ze względu na treść proponowanego programu lekowego, odstąpiono od przedstawienia tych wyników.

Perspektywa

Analizę CUA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (35,6 lat, przy czym założono, że wyjściowy wiek chorych wynosi ok. 64 lata).

Model

Model został przygotowany w programie MS Excel oraz przystosowany do warunków polskich, uwzględniono cykle trwające 28 dni.

W analizie wykorzystano model semi-Markowa i uwzględniono następujące stany zdrowia:

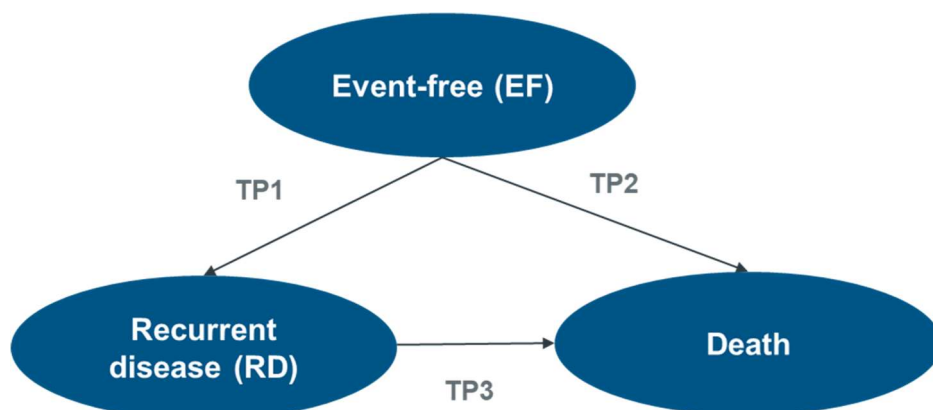
- wolny od zdarzeń: pacjenci mogą przejść do stanu nawrót choroby (TP1) lub do stanu zgon (TP2);
- nawrót choroby: pacjenci przechodzą do stanu nawrót choroby, jeśli wystąpi u nich pierwszy nawrót, są wykluczeni z zabiegu RC i udokumentują progresję choroby lub jeśli odmówią poddania się RC i udokumentują chorobę resztkową. Pacjenci przechodzący do stanu nawrót choroby otrzymują późniejszą terapię zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (na podstawie opinii ankietowanych przez Wnioskodawcę ekspertów). Przejście do stanu nawrót choroby skutkuje pozostaniem w nim do momentu przejścia do stanu zgon (TP3);
- zgon.

Wnioskodawca odstąpił od modelowania innych stanów zdrowia (np. nawrót loko-regionalny [ang. locoregional recurrence, LRR], odległe przerzuty (ang. distant metastases, DM)) uzasadniając ten wybór:

- nieznanym statusem pod względem późniejszego nawrotu choroby pacjentów z chorobą resztkową, którzy odmówili operacji;
- takim samym podejściem do leczenia nawrotów w wytycznych klinicznych, pomimo różnego rokowania pacjentów z LRR oraz DM. Różnice w częstotliwości leczenia zaadresowano poprzez zastosowanie wskaźników zużycia leków (dane RWE);

- wpływ różnych nawrotów na śmiertelność jest uwzględniony w NIAGARA w przejściu TP3 w modelu (nawrót choroby, a następnie zgon);
- mniejszą liczbą założeń przy porównywaniu z niwolumabem, ponieważ stratyfikacja wyników dla nawrotów według LRR i DM jest prawdopodobnie niewykonalna przy obecnie dostępnych danych z badań komparatorów.

Na rycinach poniżej przedstawiono możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego Wnioskodawcy: EF - wolny od zdarzenia; RD - nawrót choroby; TP - prawdopodobieństwo przejścia.

Model uwzględnia koszty maksymalnie do dwóch kolejnych linii leczenia po progresji choroby. Rozkład kolejnej terapii w ramach drugiej linii leczenia zostały przyjęte na podstawie [redacted]. Ze względu na brak danych dotyczących 3. linii leczenia założono równy udział wszystkich możliwych opcji terapeutycznych niezależnie od wcześniej stosowanej terapii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził modelowanie w oparciu o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnej terapii durwalumabem (DUR) oraz chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie (gemcytabiną i cisplatyną [GC]) bez leczenia uzupełniającego na podstawie RCT NIAGARA oraz odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia. W NIAGARA DUR podawano w skojarzeniu z chemioterapią raz na 21 dni przez 4 cykle jako leczenie neoadjuwantowe przed radykalną cystektomią. W fazie adjuwantowej DUR w monoterapii podawano raz na 28 dni przez 8 cykli.

[redacted] (szczegóły przedstawiono w AE Wnioskodawcy rozdz. 7.3.5.1.)

Wykorzystane punkty końcowe w modelu TTR i TTD zostały wyprowadzone z EFS (dojrzałość EFS w NIAGARA dla pierwszej analizy okresowej wynosiła [redacted]). W celu uzyskania najlepszego dopasowania wykorzystano [redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku;
- koszty podania leku
- koszty monitorowania;
- koszty kolejnych etapów terapii;
- koszty radykalnej cystektomii;

- koszty opieki końca życia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 7.10 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące jakości życia uzyskane zostały z badania NIAGARA przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L. Wyniki zbierano przez czas trwania badania, a także po przerwaniu leczenia do czasu wystąpienia nawrotu choroby, przejścia pacjenta do kolejnej terapii lub przerwania badania.

Wartość użyteczności w dla stanu zdrowia wolnego od zdarzeń (EF) oszacowano na [REDACTED] natomiast w przypadku nawrotu choroby na [REDACTED]. Wnioskodawca założył, iż użyteczności stanów zdrowia dla GCN są równe użytecznościom dla DGC. Wartości użyteczności specyficzne dla schematu leczenia zostały uwzględnione w modelu kosztów-efektywności jako wariant analizy wrażliwości. Wpływ wystąpienia zdarzeń niepożądanych został uwzględniony jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DGC	GC	GCN
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
bez RSS*			
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	-	222 382	295 285
z RSS			
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* Uwzględniono rzeczywiste ceny technologii opcjonalnych

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Imfinzi (durwalumab w schemacie DGC) w miejsce GC oraz GCN jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR dla porównania z GC wyniosły [REDACTED] w wariantcie z RSS oraz 222 382 PLN/QALY bez RSS, natomiast dla GCN [REDACTED] z RSS oraz 295 285 PLN/QALY bez RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji w wariantcie z RSS dla obu komparatorów oraz w wariantcie bez RSS dla schematu GC, natomiast powyżej progu w wariantcie bez RSS w porównaniu do GCN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania z GC: [REDACTED] niezależnie od RSS.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [REDACTED] oraz efektywnej ceny netto uwzględniającej RSS [REDACTED]

⁴ 244 821 PLN

- dla porównania z GCN: [REDACTED] niezależnie od RSS.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [REDACTED] oraz wyższa od efektywnej CZN uwzględniającej RSS [REDACTED]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii DGC nad GC w RCT NIAGARA w opinii analityków **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki z uwzględnieniem RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 14 scenariuszy. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, największy wpływ na współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych związany ze stosowaniem DGC w miejsce GC miało: brak dyskontowania [REDACTED] oraz zmiana kosztów leczenia po progresji w 2. linii [REDACTED]

[REDACTED] Dla komparatora GCN największy wpływ również miały wspomniane scenariusze: zakres od [REDACTED] do [REDACTED]. Warto wspomnieć o wynikach analizy dla scenariusza, w którym [REDACTED] ICUR w tym przypadku wyniósł [REDACTED]

Testowanie parametrów nie powodowało zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy w wariancie z RSS.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez Wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii durwalumabem, przy założonym progu opłacalności, wynosi [REDACTED] z RSS.

Średni uzyskany współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych wyniósł [REDACTED] w porównaniu do GC oraz [REDACTED] w porównaniu do GCN.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 11. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywni horyzont analizy (około 36 lat). Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca przyjął założenie, że pacjenci, u których nie wystąpiły żadne zdarzenia lub nawrót choroby przez co najmniej pięć lat, są zazwyczaj uznawani za funkcjonalnie wyleczonych,

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		a następnie wypisywani z rutynowej obserwacji. Natomiast jedna z dwóch ankietowanych przez Agencję ekspertów, KW dr n. med. Filipczyk-Cisarż wyraziła opinię, iż „ewentualne nawroty po radykalnym leczeniu mogą ujawniać się później tj. >5 lat”. W modelu nie są brane pod uwagę przypadki nawrotu choroby występującego w późniejszym okresie.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo: odnaleziono 2 dokumenty, w których mierzono użyteczności stanów zdrowia we wnioskowanej populacji. Jednakże do analizy włączono jedynie dane z badania NIAGARA, przy czym Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia takiego wyboru. W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności specyficzne dla stanu zdrowia z NIAGARA, natomiast wartości użyteczności specyficzne dla schematu leczenia zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej nie stwierdzono błędów. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w modelu które wpływałyby na możliwość powtórzenia obliczeń.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja zewnętrzna skutkowała odnalezieniem 2 opublikowanych analiz kosztów efektywności (Rieger 2025 oraz You 2025). W obu publikacjach przedstawiono porównanie terapii DGC z GC u pacjentów z MIBC. Analiza Rieger 2025 została przeprowadzona z perspektywy płatnika w Niemczech w horyzoncie 5-letnim, natomiast You 2025 w USA w perspektywie 10-letniej. W obu publikacjach wskazano, iż wnioskowana interwencja była efektywna kosztowo, przy czym generowała więcej QALY oraz była droższa w scenariuszu podstawowym (szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.14.1 AE Wnioskodawcy).

W ramach weryfikacji przeglądu systematycznego odnaleziono 1 dodatkowy dokument Su 2026 opublikowany po dacie przeprowadzenia przeglądu przez Wnioskodawcę. Analizę kosztów efektywności przeprowadzono z perspektywy płatnika w USA. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, z których dwa odpowiadały wybranym komparatorom dla wnioskowanej interwencji: schemat GC oraz GCN w 5-letnim horyzoncie czasowym. DGC był efektywny kosztowo, przy czym generował więcej QALY oraz był tańszy w porównaniu do GC, natomiast uzyskano nieznacznie mniej QALY, przy niższym koszcie w porównaniu do GCN. W publikacjach Su 2026 oraz Rieger 2025 autorzy wskazują na niższe koszty w kolejnych liniach leczenia przy stosowaniu DGC w miejsce komparatorów.

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę są:

- ograniczenia wynikające z AKL – tj. nieadekwatność analiz do ocenianego problemu zdrowotnego. W badaniu NIAGARA nie ograniczono populacji do pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania terapii ddMVAC, tym samym modelowanie wyników zdrowotnych obarczone jest niepewnością.
- niedojrzałość wyników – dostępne są dane jedynie z analizy okresowej, gdzie dojrzałość EFS wynosiła 39% (410/1050), natomiast w modelu liczono wyniki w perspektywie horyzontu dożywotniego;

-

-

- przyjęcie użyteczności z badania NIAGARA specyficznych dla stanów zdrowia w analizie podstawowej oraz specyficznych dla leczenia w analizie wrażliwości, przy czym założono, iż będą one takie same dla GCN jak dla DGC. Dodatkowo nie uwzględniono w analizach wrażliwości alternatywnych wartości użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Pozostałe ograniczenia:

- brak podziału na różne typy nowotworu po nawrocie, pomimo iż rokowanie pacjentów z LRR oraz DM jest różne, co może wpływać na koszty dalszych linii leczenia w tych subpopulacjach. W badaniu NIAGARA nie ustalano statusu choroby u pacjentów z chorobą resztkową, którzy odmówili operacji;
- w przypadku analizy podstawowej przyjęto wartości użyteczności związane ze stanem choroby, zatem wartości te nie uwzględniają utraty użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii. Wnioskodawca uwzględnił ten fakt jako jednorazową utratę QALY w pierwszym cyklu leczenia, zakładając, że AE wystąpią bardzo szybko po rozpoczęciu leczenia i będą wymagały jedynie opieki w przypadkach nagłych;
- przyjęcie założenia, iż po 5 latach od radykalnej cystektomii pacjenci są wolni od nawrotów. Należy wskazać, że dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii pisze, iż możliwe jest obserwowanie nawrotów choroby po więcej niż 5 latach od przeprowadzenia zabiegu;
- w modelu analizowane jest stosowanie poszczególnych substancji czynnych oddzielnie po progresji, a nie jako cały schemat. Skutkuje to podwójnym naliczaniem niektórych kosztów podania leków czy kosztów monitorowania leczenia, przy czym w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok analizy przyjęto rok 2027.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z założeniem, iż Imfinzi (istniejąca grupa limitowa 1218.0 Durwalumab) będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

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.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową, kwalifikujący się do radykalnej cystektomii. Do oszacowania wielkości populacji wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których w latach 2022-2024 przeprowadzono radykalną cystektomię (tj. sprawozdano przynajmniej jedno świadczenie w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów L21. Kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki lub L22. Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka) oraz podano chemioterapię neoadjuwantową przed radykalną cystektomią (tj. sprawozdano wykonanie procedury o kodzie 99.25. Wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego przed JGP L21 lub L22). Uzyskane dane wskazują na względnie stałą liczbę pacjentów, u których przeprowadzono radykalną cystektomię oraz wzrost pacjentów stosujących chemioterapię neoadjuwantową.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył stopniowe zwiększanie udziałów w rynku w przypadku objęcia leku refundacją, tj. pacjentów zacznie stosować ocenianą technologię w I roku analizy oraz pacjentów w II roku.

Uwzględnione koszty

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.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

W niniejszym rozdziale AWA przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu, że do leczenia w programie lekowym kwalifikować się będą pacjenci m.in. z przeciwwskazaniem do przyjmowania schematu ddMVAC, tj. aktualnie stosujący schemat GC przed zabiegiem radykalnej cystektomii (wg założeń Wnioskodawcy: pacjentów z populacji pacjentów ze stanem określonym we wniosku).

Według Wnioskodawcy „brak jest szczegółowych danych pozwalających na oszacowanie wielkości populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania ddMVAC, w związku z czym oszacowanie populacji przedstawione w analizie wpływu na budżet można uznać za konserwatywne, obrazujące maksymalną wielkość populacji pacjentów, którzy mogliby skorzystać z leczenia okołooperacyjnego durwalumabem”.

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 937	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	24,04	50,67		

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą, w wariantcie z RSS

Dodatkowo w BIA Wnioskodawcy, oszacowano wyniki z uwzględnieniem schematu ddMVAC. Wskazują one, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą, w wariantcie z RSS

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego:

- wariant minimalny analizy (zakładający niższą liczebność populacji);
- wariant maksymalny analizy (zakładający wyższą liczebność populacji).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki AWB w wariantach skrajnych z RSS z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]

Wariant	Wydatki [PLN]	
	I rok	II rok
Minimalny		
Podstawowy		
Maksymalny		

Wyniki analizy wrażliwości wskazują w wariantcie minimalnym na zmniejszenie kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego na wzrost o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy.

Ponadto, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował alternatywne wartości kluczowych parametrów. W największym stopniu na koszt inkrementalny wpłynęły:

- założenie braku przyjmowania niwolumabu: zwiększenie wydatków w porównaniu do wariantu podstawowego o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie z RSS) oraz o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie bez RSS);
- założenie kosztu leczenia po progresji (2L), jako udział poszczególnych substancji równy 100%: zwiększenie wydatków w porównaniu do wariantu podstawowego o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie z RSS) oraz o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie bez RSS);
- założenie braku uwzględnienia kosztów leczenia po progresji (3L): zwiększenie wydatków w porównaniu do wariantu podstawowego o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie z RSS) oraz o [] w 1. roku analizy i o [] w 2. roku analizy (w wariantcie bez RSS).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowania wielkości populacji opierają się o założenie niezgodne z wnioskowanym programem lekowym. Oszacowania populacji uwzględniają pacjentów z brakiem przeciwwskazań do leczenia schematem ddMVAC, podczas gdy jednym z kryterium włączenia do programu lekowego jest przeciwwskazanie do stosowania schematu ddMVAC.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskodawca zadeklarował dostarczenie [] opakowań w 1. roku refundacji oraz [] opakowań w 2. roku refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń zidentyfikowano niespójność założeń modelu z treścią wnioskowanego programu lekowego, tj. model Wnioskodawcy zakłada, że jednym z komparatorów dla ocenianej technologii będzie schemat ddMVAC, podczas gdy zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują, że jednym z kryteriów włączenia do leczenia durwalumabem są przeciwwskazania do przyjmowania schematu ddMVAC.

Tym samym w rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA przedstawiono oszacowania własne Agencji, w których uwzględniono liczebność populacji docelowej, która odpowiada zapisom programu lekowego (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoje stanowiska w toku prac nad AWA).

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 1218.0 Durwalumab.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z niespójnością założeń modelu wnioskodawcy z treścią wnioskowanego programu lekowego w zakresie komparatorów dla ocenianej technologii lekowej (uwzględnienie schematu ddMVAC, podczas gdy zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują, że jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego ma być przeciwwskazanie do stosowania schematu ddMVAC) oraz uzyskaniem opinii ekspertów klinicznych w toku prac nad AWA, przeprowadzono obliczenia własne Agencji w oparciu o model przedstawiony przez Wnioskodawcę.

W obliczeniach własnych analitycy Agencji w analizie wpływu na budżet oszacowali wielkość populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), obejmujące m.in. przeciwwskazania do stosowania schematu ddMVAC. W ramach obliczeń skorzystano z danych przedstawionych przez Wnioskodawcę oraz z opinii ekspertów klinicznych. Według opinii dr n. med. Wiesława Bala, KW w dziedzinie onkologii klinicznej: „Oceniana technologia będzie niszowa – w zasadzie przeciwwskazania do antracyklin jest również przeciwwskazaniem do cisplatyny (niewydolność serca)”.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Oszacowania własne analityków Agencji: liczebność populacji

Parametr		Źródło
Pacjenci stosujący GC w scenariuszu aktualnym	I rok: 	AWB Wnioskodawcy.
	II rok: 	
Odsetek pacjentów mający przeciwwskazania do stosowania schematu ddMVAC mogący stosować durwalumab	5%	Opinie ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoje stanowiska w toku prac nad AWA (dr n. med. Wiesław Bal; dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	I rok: 17 os.	-
	II rok: 18 os.	

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, przy uwzględnieniu populacji wskazanej w tabeli powyżej, będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą, w wariancie z RSS .

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Oszacowania własne analityków Agencji: wyniki analizy wpływu na budżet [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	2,43	4,01	■	■

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, KW w dziedzinie onkologii klinicznej:

- zgłosiła uwagę do zapisów dotyczących kryteria kwalifikacji. W swojej uwadze wskazała, że: „udokumentowanie p-wskazań do zastosowania schematu z zagęszczeniem dawki ddMVAC może być dość subiektywną oceną”.

Dr n. med. Wiesław Bał, KW w dziedzinie onkologii klinicznej:

- zaproponował usunięcie punktu 2 z kryteriów kwalifikacji;
- wskazał na zawikłanie zapisów:

„Durwalumab jest stosowany w okołoperacyjnym leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym), po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci monoterapii durwalumabem (dotyczy tylko chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do chemioterapii ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)

zamiast:

Decyzję o zastosowaniu immunoterapii w leczeniu okołoperacyjnym podejmuje lekarz, po uwzględnieniu możliwości oraz zasadności klinicznej zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii opartej o cisplatynę, w tym ddMVAC, finansowanej w ramach katalogu chemioterapii oraz po udokumentowaniu przeciwwskazań do stosowania chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem schematu z zagęszczeniem dawki ddMVACC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)”;

- zgłosił uwagę: „Czy w razie progresji choroby (na leczeniu lub po) można pacjenta kwalifikować do leczenia GC + avelumab (I linia leczenia paliatywnego) lub pembrolizumabem? –

Zapis o pembrolizumabie ma niezgodność pomiędzy: ”Pembrolizumab stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny”

a zapisem

„niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznova w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny – to jest pierwsza linia leczenia paliatywnego; (terapię GC+D lub GC+ nivo spełniają ten zapis)”;

- zgłosił uwagę: „Czy jeśli dojdzie do progresji choroby (szczególnie w trakcie leczenia) to można kwalifikować chorego do Enfortumabu Vedoty? - byłoby to wysoce uzasadnione klinicznie i trzeba to doprecyzować”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Imfinzi (durwalumab) w leczeniu okołoperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Imfinzi, durwalumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: 2 pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2026, NICE 2026) oraz wskazano na niewielką dodatkową korzyść (G-BA 2026). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyniki skuteczności klinicznej, określając ją jako akceptowalną dodatkową/niewielką dodatkową korzyść kliniczną. Warunkami, jakie wskazują, są: obniżenie ceny, prowadzenie leczenia przez doświadczonych lekarzy, refundowanie wyłącznie w przypadku przerwania leczenia, w przypadku progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (CDA-AMC 2026) oraz przestrzeganie porozumienia cenowego (NICE 2026).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla leku Imfinzi (durwalumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2026	Leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z GC a następnie adjuwantowe w monoterapii raka pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC).	Rekomendacja: pozytywna warunkowo. Oceniana interwencja powinna być refundowana wyłącznie w przypadku przerwania leczenia, w przypadku progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy oraz pod warunkiem obniżenia ceny. Uzasadnienie: Imfinzi stosowany w ocenianym wskazaniu wykazuje akceptowalną wartość kliniczną. Mając na uwadze, iż Imfinzi stanowi terapię dodaną do schematu GC, akceptowalna dodatkowa wartość kliniczna odnosi się do porównania ze schematem GC. Wyniki z badania klinicznego NIAGARA wskazują, że u pacjentów z MIBC leczenie produktem Imfinzi w skojarzeniu z prowadziło do statystycznie istotnej poprawy w zakresie całkowitej odpowiedzi patologicznej, przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po 24 miesiącach oraz przeżycia całkowitego (OS) po 36 miesiącach w porównaniu z neoadjuwantowym leczeniem gemcytabiną i cisplatyną oraz brakiem leczenia adjuwantowego po radykalnej cystektomii.
G-BA 2026*	Leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z GC a następnie adjuwantowe w monoterapii raka pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC).	Wskazano na niewielką dodatkową korzyść. Uzasadnienie: Podstawą do wydania decyzji było badanie NIAGARA. Wskazano na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS), mniejsze ryzyko niepowodzenia leczenia radykalnego oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia. Durwalumab poprawia przeżycie i częściowo wyniki leczenia raka pęcherza, ale jego przewaga nad standardowym leczeniem jest umiarkowana, dlatego uznano ją za niewielką dodatkową korzyść.
NICE 2026	Leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z GC a następnie adjuwantowe w monoterapii raka pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC).	Rekomendacja: pozytywna pod warunkiem przestrzegania porozumienia cenowego (commercial arrangement). Uzasadnienie: Wyniki badań wskazują na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w przypadku stosowania GCD w porównaniu ze schematem GC w ramach terapii neoadjuwantowej. Pomimo niepewności związanych z modelem ekonomicznym, najbardziej prawdopodobny wynik zawiera się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 19. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Włochy					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imfinzi

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna / AE	Durwalumab (Imfinzi) w leczeniu okołoperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową, Analiza ekonomiczna, Warszawa, 2025 r.
Analiza kliniczna / AKL	Durwalumab (Imfinzi) w leczeniu okołoperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową, Analiza kliniczna, Warszawa, 2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego / APD	Durwalumab (Imfinzi) w leczeniu okołoperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2025 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Durwalumab (Imfinzi) w leczeniu okołoperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, 2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

CheckMate 274 (Bajorin 2021)	Bajorin DF, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2102-14.
Matsukawa 2025	Matsukawa A. et al. Impact of Immune Checkpoint Inhibitors as Neoadjuvant Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2025; S2588-9311(25)00043-4.
NIAGARA (Powles 2024)	Powles T. et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med 2024;391:1773-1786.
Noelle 2025	Noelle PE. Et al. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of RCTs. Journal of Clinical Question, 2025; 2, No. 2, e62.
Petrelui 2025	Petrelli F. et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant therapies for muscle invasive bladder cancer: A network meta-analysis. Urol Oncol. 2025; S1078-1439(25)00333-3.
Suartz 2025	Suartz CV. et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Bladder Cancer: Ushering in a New Era of Treatment - A Systematic Review of Current Evidence. Eur Urol Open Sci. 2025;79:45-59.
Yanagisawa 2025	Yanagisawa T. et al. Advancements in systemic therapy for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review from the beginning to the latest updates. Bladder Cancer. 2025;11(2):23523735251335122.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, Reimbursement Recommendation, Durvalumab (Imfinzi), January 2026 Volume 6 Issue 1
EAU 2026	van der Heijden et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, European Association of Urology 2026
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe, zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Vom 22. Januar 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Version 1.2026 – 16.03.2026 r.
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for neoadjuvant treatment then alone for adjuvant treatment of muscle invasive bladder cancer, Technology appraisal guidance, Published: 2 March 2026 www.nice.org.uk/guidance/ta1138
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. Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(3):187-204

Pozostałe publikacje

ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (data dostępu: 27.05.2026 r.)
GLOBOCAN 2022	Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/

- 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.
- 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.