INAR
A CERTARA COMPANY

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego **Bavencio® (awelumab)** w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2019

© *Copyright* by Instytut Arcana Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW 5

STRESZCZENIE 6

1. ANALIZA EKONOMICZNA 8

1.1. METODYKA 8
1.1.1. Cel analizy 8
1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej 8
1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego 8
1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej 10
1.1.5. Perspektywa 11
1.1.6. Horyzont czasowy 11
1.1.7. Dyskontowanie 11
1.1.8. Technika analityczna 11
1.2. MODEL DECYZYJNY 12
1.2.1. Opis modelu 12
1.2.2. Główne założenia modelu 13
1.2.3. Walidacja modelu 14
1.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU 15
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów 15
1.3.2. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS): awelumab 15
1.3.3. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS): chemioterapia (I linia leczenia) 19
1.3.4. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS): BSC (II i kolejne linie leczenia) 24
1.3.5. Zdarzenia niepożądane 26
1.3.6. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów 27
1.3.6.1. Koszt jednostkowy awelumabu 27
1.3.6.2. Koszt jednostkowy chemioterapii 30
1.3.6.3. Koszty BSC 32
1.3.6.4. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem awelumabu i chemioterapii 32
1.3.6.5. Koszty monitorowania leczenia z udziałem porównywanych terapii 33
1.3.6.6. Koszty radioterapii paliatywnej 34
1.3.6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 35
1.3.6.8. Koszt opieki paliatywnej 36
1.3.7. Użyteczności 36
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ 39
1.5. PROPONOWANY INSTRUMENT DZIELENIA RYZYKA 40
1.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ 41
1.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji 41
1.6.2. Analiza podstawowa 42
1.6.2.1. Porównanie: awelumab vs chemioterapia 42
1.6.2.2. Porównanie: awelumab vs BSC 43
1.6.3. Wariant dodatkowy: awelumab vs chemioterapia w II (lub kolejnych) linii leczenia 44
1.6.4. Deterministyczna analiza wrażliwości 45
1.6.4.1. Porównanie: awelumab vs chemioterapia 47
1.6.4.1. Porównanie: awelumab vs BSC 52
1.6.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości 57
1.6.5.1. Porównanie: awelumab vs chemioterapia 58
1.6.5.1. Porównanie: awelumab vs BSC 61
1.7. OGRANICZENIA 64
1.8. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE 65

2. ZAŁĄCZNIKI 68

2.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI 68

2.1.1. Strategia wyszukiwania użyteczności 68
2.1.2. Diagram wyszukiwania użyteczności 69
2.1.3. Opis wyników wyszukiwania użyteczności 69
2.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych 70
2.2.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych 70
2.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych 70
2.2.3. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych 71
2.3. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS 73
2.4. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej 74
2.5. Parametry użyte w modelu 75
2.6. Konsultacje eksperckie w zakresie praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla 79
3. PIŚMIENNICTWO 81
4. SPIS TABEL 84
5. SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW 86

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	**Merck Sp. z o. o.**	Aleje Jerozolimskie 142 B 02-305 Warszawa www.merck.pl
WYKONAWCA	**Instytut Arcana Sp. z o.o.**	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	**marzec 2019 r.**	

AUTORZY – Instytut Arcana	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

EKSPERCI KLINICZNI	Miejsce pracy / Zakres merytoryczny konsultacji
[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW
Raport został sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o. o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. *Bayesian Information Criterion*)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CD8+	Antygen różnicowania komórkowego (ang. *cluster of differentiation*)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*)
DDD	Dzienna dawka (ang. *defined daily dose*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. *Deterministic Sensitivity Analysis*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
i.v.	dożylnie (łac. *intra vene/intravenosus*)
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
IgG1	Immunoglobuliny typu G1
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	Kilogram
LY	lata życia (ang. *life-years*)
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK	Komórki NK „Naturalni Zabójcy" (ang. *natural killer)*
OS	Przeżycia całkowite (ang. *overall survival*)
p.o.	Doustnie (łac.*per os*)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci typu 1
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival)*
PICO	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outcomes*)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	Punkt
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Years*)
r	rok
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *Randomized Controlled Trial*)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SCLC	Drobnokomórkowy rak płuca *(ang. Small Cell Lung Cancer*)
ust.	Ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Bavencio® (awelumab) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *metastatic Merkel cel carcinoma*, mMCC). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD -10 C44).

Metodyka i założenia

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [44] i obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano następujące opcje terapeutyczne:

1. Populacja pacjentów otrzymujących I linię leczenia: awelumab vs chemioterapia.
2. Populacja pacjentów wcześniej leczonych (otrzymujących II i kolejne linie terapii): awelumab vs najlepsze możliwe leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

W celu oceny opłacalności leczenia mMCC awelumabem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. W modelu uwzględniającym najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci, przyjęto technikę *partitioned survival analysis* (modelowanie obszaru pod krzywą). Przyjęty w modelu ekonomicznym 40-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek pacjentów, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywotni.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia awelumabem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych: awelumabu, substancji stosowanych w chemioterapii, koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty BSC, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty radioterapii paliatywnej oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

W pierwszej linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla liczba zyskanych lat życia dla pacjentów leczonych awelumabem wynosi [redacted] i jest znacząco wyższa w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię paliatywną (1,94; obie wartości niezdyskontowane).

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla tj. chemioterapii. W wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [redacted]

W drugiej (lub kolejnych) linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla liczba zyskanych lat życia dla pacjentów leczonych awelumabem wynosi [redacted] i jest znacząco wyższa w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (0,41; obie wartości niezdyskontowane).

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej tj. najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC), w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, którzy wcześniej otrzymali leczenie. W wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [redacted].

Wnioski końcowe

Awelumab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla, o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami, które mają charakter paliatywny, terapia produktem Bavencio® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia.

1.ANALIZA EKONOMICZNA

1.1.Metodyka

1.1.1.Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Bavencio® (awelumab) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *metastatic Merkel cell carcinoma*, mMCC). Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD -10 C44) [44].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Merck Sp. z o.o.*

1.1.2.Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c Ustawy o refundacji [57] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, *ang. health technology assessment*):

- *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [45] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych* [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi HTA*).

1.1.3.Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Dla niniejszej analizy problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*). Poniżej opisano szczegóły problemu decyzyjnego dla analizy ekonomicznej.

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [44], które przedstawiono poniżej. Kryteria kwalifikacji musza być spełnione łącznie.

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]
4. [redacted]
5. [redacted]

6. [redacted]
7. [redacted]
8. [redacted]
9. [redacted]
10. [redacted]
11. [redacted]
12. [redacted]
13. [redacted]
14. [redacted]

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi awelumab (produkt leczniczy Bavencio®). Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. *natural killer*) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) [5]. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [49].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [42] produkt leczniczy Bavencio® nie jest obecnie refundowany.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD -10 C44) [44].

Komparator (C) (technologia alternatywna)

Wybór technologii alternatywnej został dokonany zgodnie z opinią [redacted] eksperta [redacted] który wskazał technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla (podsumowanie konsultacji z ekspertem zamieszczono w rozdziale2.5):

1. Populacja pacjentów otrzymujących I linię leczenia: **chemioterapia**.

   Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia raków skóry najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu,

jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu, przy czym leczenie mMCC z założenia ma charakter paliatywny [46]. Ekspert kliniczny wymienił następujące schematy:

- karboplatyna + etopozyd (i.v.),
- cisplatyna + etopozyd (i.v.),
- karboplatyna + paklitaksel (i.v.),
- cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna (i.v.).

2. Populacja pacjentów wcześniej leczonych (otrzymujących II i kolejne linie terapii): **najlepsze możliwe leczenie podtrzymujące** (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Opis procesu wyboru komparatorów wraz z ich charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [49].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [19] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival,* PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival,* OS);
- czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*, ToT).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY). Wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia awelumabem zamiast leczenia technologiami alternatywnymi stosowanymi w obecnej praktyce klinicznej.

1.1.4.Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W przeprowadzonych wcześniej analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [19] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz przedstawiono wybór technologii alternatywnej dla awelumabu, uwzględnionej w raporcie HTA, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa awelumabu oraz technologii alternatywnej.

1.1.5. Perspektywa

Zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [45] oraz *Wytycznymi HTA* [1] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia awelumabem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z *Wytycznymi HTA* [1]).

1.1.6. Horyzont czasowy

Przyjęty w modelu ekonomicznym 40-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek pacjentów, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywotni. Analiza ekonomiczna umożliwia zatem ocenę wszystkich istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą oraz komparatorami z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia. Przyjęty horyzont jest zgodny zarówno z *Wymaganiami minimalnymi* [45], jak i z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.7. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę, iż przyjęty horyzont czasowy przekroczył rok, w analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 45]. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w ramach analizy wrażliwości testowano brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych) [1].

1.1.8. Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC), wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [45] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w postaci analizy użyteczności kosztów, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [19] wskazują, że terapia awelumabem wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w stosunku do obecnej praktyki klinicznej, zatem należy przyjąć, że poprawie ulega także jakość życia pacjentów, którzy dłużej pozostaną w stanie klinicznym bez progresji mMCC. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia

awelumabem zamiast chemioterapii bądź BSC w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Bavencio®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla awelumabem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. W modelu uwzględniającym najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci, przyjęto technikę *partitioned survival analysis* (modelowanie obszaru pod krzywą).

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla u jednego „uśrednionego" pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego" został modelowany trzykrotnie: przy zastosowaniu awelumabu, przy zastosowaniu chemioterapii oraz BSC. Różnice w efektywności klinicznej pomiędzy awelumabem i chemioterapią bądź BSC przełożyły się na oszacowane w analizie ekonomicznej różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych.

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne:

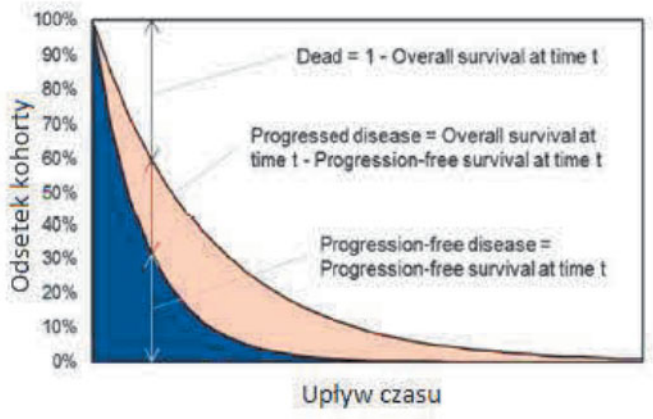
- „przeżycie bez progresji" (ang. *progression-free disease,* PFD);
- „progresja choroby" (ang. *progressed disease,* PD*);*
- „zgon" (ang. *dead*).

„Przeżycie bez progresji" jest stanem wyjściowym, w którym chorzy rozpoczynają leczenie przerzutowego raka z komórek Merkla. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku wystąpienia progresji lub zgonu (odpowiednio do stanu „progresja

choroby" lub „zgon"). Z kolei w stanie „progresja choroby" pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu PFD). „Zgon" jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu oszacowano zgodnie z wielkościami obszarów pod krzywymi PFS i OS, wyznaczonymi na podstawie danych z badań klinicznych, co zostało przedstawione na rysunku poniżej:

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego



W kolejnych cyklach modelu pacjent może pozostać żywy w stanie bez progresji choroby (obszar granatowy) oraz z progresją choroby (obszar różowy), bądź umrzeć (biały obszar obejmuje chorych, u których wystąpił zgon). Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie „zgon" oszacowano jako dopełnienie przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu. Odsetek pacjentów w stanie „progresja choroby" wyznaczono jako różnicę pomiędzy przeżyciem całkowitym i przeżycia wolnym od progresji choroby (OS-PFS). Odsetek chorych znajdujących się w stanie „przeżycie bez progresji " bezpośrednio odpowiada wartościom krzywych PFS. Przykładowo, dla punktu czasowego wskazanego przez strzałkę na powyższym wykresie, 40% pacjentów znajduje się w stanie „zgon", 30% w stanie „przeżycie bez progresji", a pozostałe 30% w stanie „progresja choroby".

Powyższa struktura modelu jest jedną ze standardowo stosowanych w analizach oceny technologii medycznych w obszarze onkologii, jednocześnie zapewniając spójność oszacowań z danymi z badania JAVELIN Merkel 200 dotyczącymi skuteczności awelumabu (tj. PFS i OS). Ponadto przyjęta struktura jest reprezentatywna biorąc pod uwagę ścieżkę kliniczną mMCC, ponieważ przebieg leczenia i jego wyniki będą zależeć w głównej mierze od tego, czy i kiedy doszło do progresji choroby.

W modelu długość cyklu wynosi 1 tydzień, co stanowi wystarczający okres, aby dokładnie odzwierciedlić momenty czasowe, w których występują koszty oraz zdarzenia determinujące wielkość efektów zdrowotnych.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W ramach analizy podstawowej przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który należy uznać za dożywotni ze względu na wyjściowy wiek pacjentów, a także na uzyskane przeżycie całkowite;
- W kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 1 tydzień (7 dni);
- W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;

- Dane kliniczne dotyczące II linii leczenia awelumabem zaczerpnięto bezpośrednio z badania JAVELIN Merkel 200;

[redacted]

- Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych (RCT) porównujących awelumab z chemioterapią. Dane dotyczące przeżycia pacjentów w I linii leczenia, u których zastosowano chemioterapię pozyskano z siedmiu badań klinicznych: *Cowey 2017* [6], *Iyer 2016* [23], *Voog 1999* [58], *Satpute 2014* [48], *Santamaria-Barria* 2013 [47], *Fields 2011* [8], *Allen 2005* [2];
- Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych klinicznych oceniających skuteczność BSC, w analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywne założenie o jednakowej skuteczności BSC i chemioterapii;
- W celu oszacowania OS i PFS dla BSC w populacji pacjentów wcześniej leczonych (II i kolejne linie leczenia) wykorzystano dostępne dane kliniczne dla chemioterapii w tej grupie pacjentów: *Cowey* 2017 [6] oraz *Becker* 2016 [3];
- Dawkowanie, długość leczenia awelumabem, monitorowanie leczenia przyjęto zgodnie z projektowanym programem lekowym Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD -10 C44);
- W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych (awelumabu, substancji stosowanych w chemioterapii), koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty BSC, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty radioterapii paliatywnej, koszt opieki paliatywnej;
- W ramach analizy głównej przyjęto, iż koszt BSC jest równy kosztowi porady ambulatoryjnej onkologicznej wykonywanej raz na dwa miesiące;
- W analizie głównej założono, iż na koszt monitorowania chemioterapii będzie składała się jedna wizyta kontrolna na trzytygodniowy cykl leczenia oraz diagnostyka obrazową TK lub MRI co 12 tygodni;
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją; każdemu ze stanów przyporządkowano osobne wartości użyteczności na podstawie danych z badania JAVELIN Merkel 200;
- Występowanie zdarzeń niepożądanych jest związane z przejściowym obniżeniem jakości życia.

1.2.3.Walidacja modelu

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia awelumabem w populacji dorosłych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.2 (str. 70).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami [19].

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

1.3. Dane wejściowe do modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania klinicznego JAVELIN Merkel 200:

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr charakterystyki wyjściowej pacjentów	Wartość
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia awelumabem	69,3 lat
Odsetek mężczyzn	79,31%
Średnia masa ciała	78,50 kg
Średnia powierzchnia ciała	1,94 m^2

1.3.2. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS): awelumab

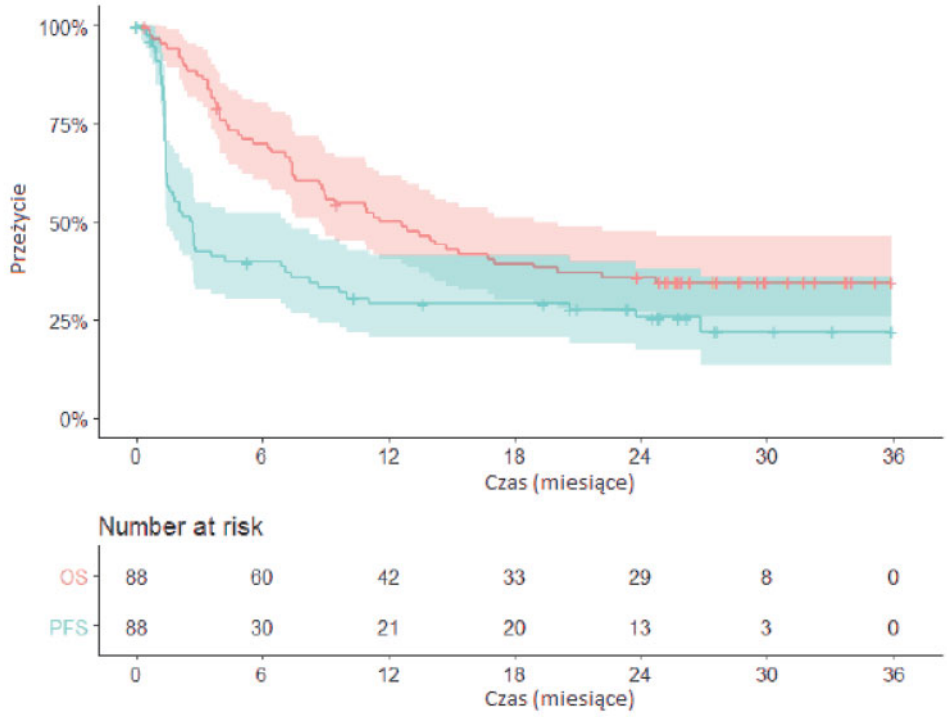
Dane dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival,* PFS) pacjentów leczonych awelumabem uzyskano z badania jednoramiennego JAVELIN Merkel 200.

Badanie JAVELIN Merkel 200 podzielone zostało na dwie grupy: A (pacjenci wcześniej leczeni) i B (pacjenci wcześniej nieleczeni). Najbardziej aktualne wyniki wykorzystane w modelu ekonomicznym pochodzą z 26 września 2017. W grupie A (n=88) pacjentów obserwowano przez co najmniej 24 miesiące. W grupie B, 74 pacjentów (z docelowej liczby 112) zostało włączonych do badania i otrzymało co najmniej 1 dawkę leku, jednak tylko 39 chorych obserwowano przez okres co najmniej 6 miesięcy (w tym 50 pacjentów obserwowano przez co najmniej 13 tygodni).

Populacja pacjentów wcześniej leczonych (II i kolejne linie leczenia)

Na poniższym rysunku przestawiono krzywe Kaplana-Meiera (KM) uzyskane na podstawie dostępnych danych z badania JAVELIN Merkel 200: Grupa A.

Rysunek 2. Krzywe OS i PFS (badanie JAVELIN Merkel 200 grupa A - pacjenci wcześniej leczeni)



OS-przeżycie całkowite, PFS-przeżycie wolne od progresji

W celu otrzymania krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera, które umożliwiłyby ekstrapolację danych dla OS i PFS poza horyzont czasowy badania klinicznego, wykorzystano następujące metody:

- Dla OS: parametryczne krzywe przeżycia, funkcje (wielomiany) sklejone (*spline models*), *mixture cure models* oraz ekstrapolacja w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej,
- Dla PFS: funkcje (wielomiany) sklejone (*spline models*), funkcje (wielomiany) sklejone + ekstrapolacja w oparciu o hazard OS.

Wielomiany sklejone umożliwiają przeprowadzenie dokładnego dostosowania do danych wejściowych z krzywych Kaplana-Meiera, gdyż biorą pod uwagę wyodrębnione przedziały czasowe, analizując dane w oddzielnych sekcjach (uwzględniając zmiany wartości hazardów przeżycia w seriach z prób klinicznych). Mogą one zatem zostać zastosowane w przypadku, gdy modele parametryczne zostały uznane za niewłaściwe, ponieważ wykres log-skumulowanego hazardu wskazuje na brak monotoniczności funkcji hazardu. W analizie rozpatrywano trzy formy funkcjonalne funkcji sklejonych, dla każdej z nich przyjmując warianty z jednym, dwoma lub trzema węzłami:

- *hazard*,
- *odds*,
- *normal*.

W oparciu o zaprezentowane w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel obliczenia, biorąc pod uwagę dopasowanie uzyskanych krzywych do danych wejściowych, w analizie podstawowej wybrano:

- Dla OS: *spline model* z formą funkcjonalną *odds* z jednym węzłem,
- Dla PFS: *spline model* z formą funkcjonalną *odds* z trzema węzłami.

Wybrany model dla PFS posiada lepsze dopasowanie w porównaniu do innych analizowanych wielomianów sklejonych, biorąc pod uwagę kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), a także ocenę wizualną krzywych. Ponieważ analiza danych dla krzywej Kaplana-Meiera dla PFS dowiodła, że wykres log-skumulowanego hazardu wskazuje na brak monotoniczności funkcji hazardu, modele parametryczne nie były rozpatrywane w modelu.

Rysunek 3. Krzywe PFS dopasowane do danych Kaplana-Meiera z badanie JAVELIN Merkel 200 grupa A z wykorzystaniem wielomianów sklejonych

Tabela 2. Dopasowanie krzywych PFS: wielomiany sklejone

Liczba węzłów	Forma funkcjonalna	Kryterium AIC	Kryterium BIC

Oszacowanie przeżycia całkowitego dla dłuższego horyzontu czasowego w oparciu o modele parametryczne jest związane z otrzymaniem krzywych, które nie są spójne z uzyskanymi krzywymi PFS. Dlatego przeanalizowano alternatywne metody (*spline models*, *mixture cure models* oraz ekstrapolacja w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej), spośród których najbardziej odpowiednie okazały się wielomiany sklejone. W analizie

podstawowej przyjęto model w formie *odds* z jednym węzłem, biorąc pod uwagę kryteria informacyjne AIC i BIC oraz ocenę wizualną. Dodatkowo należy podkreślić, że statystyczna jakość dopasowania wybranego modelu jest porównywalna z uzyskaną dla najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego.

Rysunek 4. Krzywe OS dopasowane do danych Kaplana-Meiera z badania JAVELIN Merkel 200 grupa A z wykorzystaniem wielomianów sklejonych

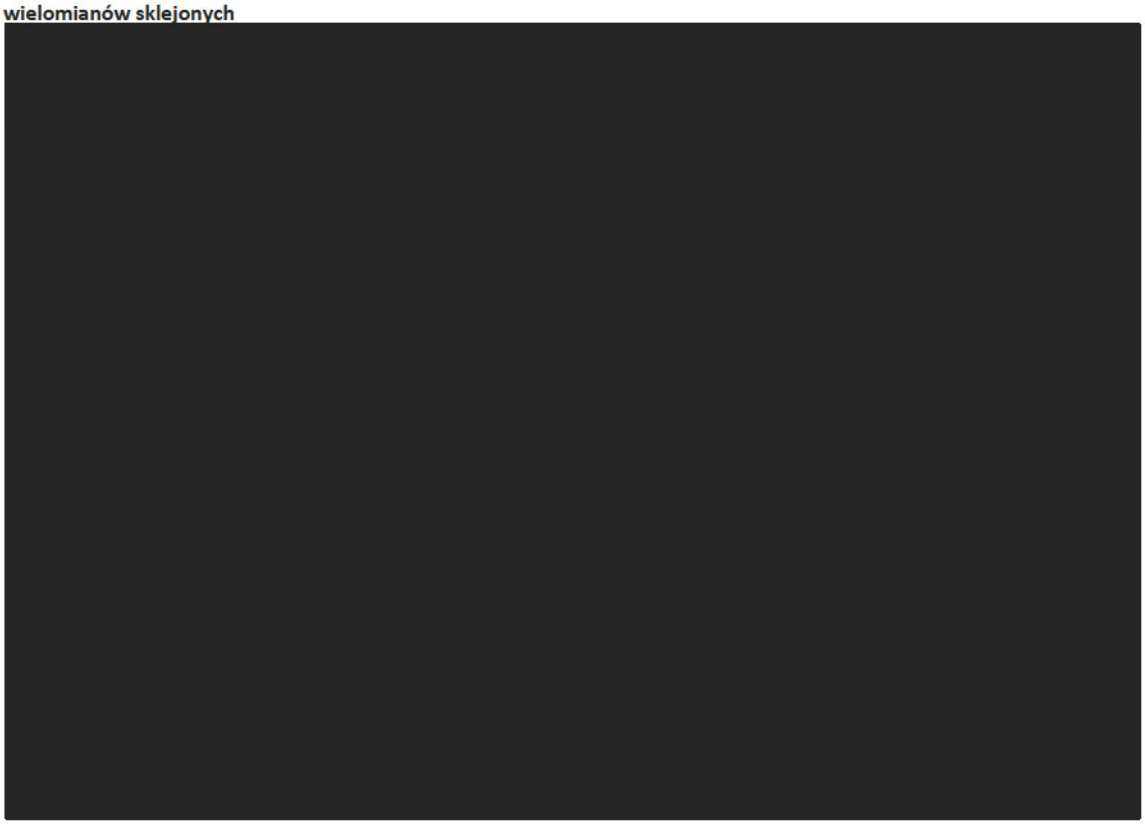


Tabela 3. Dopasowanie krzywych OS: wielomiany sklejone

Liczba węzłów	Forma funkcjonalna	Kryterium AIC	Kryterium BIC

Wybrane krzywe dla PFS i OS są spójne - uzyskane nachylenie obu funkcji w okresie wykraczającym poza *follow-up* badania klinicznego pozwala uniknąć gwałtownych zmian hazardu przeżycia w modelu.

Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia leczenia)

Dane dotyczące przeżycia dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy otrzymali leczenie awelumabem (badanie JAVELIN Merkel 200 grupa B) są niedojrzałe. Obecnie dostępne dane z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 6 miesięcy obejmują tylko 39 pacjentów. Uznano, że nie są one odpowiednie do użycia w modelu.

W globalnym modelu ekonomicznym OS i PFS dla populacji otrzymującej pierwszą linię leczenia mMCC oszacowano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, którzy wskazali wartość hazardu względnego (HR) dla OS i PFS, dla porównania: populacja pacjentów wcześniej nieleczonych *vs* populacja pacjentów wcześniej leczonych. Było to możliwe przy założeniu, że krzywe OS i PFS dla I linii leczenia będą posiadać taki sam kształt jak krzywe dla linii II i kolejnych (a więc zostanie zachowana proporcjonalność hazardów). Należy zaznaczyć, iż nie jest to porównanie pomiędzy ramionami leczenia (tj. awelumab vs chemioterapia lub BSC), tylko porównanie skuteczności awelumabu pomiędzy pierwszą a drugą (i kolejnymi) linią leczenia.

[redacted]

W modelu dostosowanym do warunków polskich powyższe założenia zostały utrzymane.

1.3.3. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS): chemioterapia (I linia leczenia)

Dane dotyczące przeżycia pacjentów z rakiem z komórek Merkla w I linii leczenia, u których zastosowano chemioterapię pozyskano z siedmiu badań klinicznych: *Cowey 2017* [6], *Iyer 2016* [23], *Voog 1999* [58], *Satpute 2014* [48], *Santamaria-Barria 2013* [47], *Fields 2011* [8], *Allen 2005* [2].

Źródła danych dotyczące standardowej opieki pacjentów w I linii leczenia raka z komórek Merkla wraz z wyszczególnieniem dostępnych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Publikacje wykorzystane przy szacowaniu skuteczności chemioterapii (w I linii leczenia mMCC)

Źródło	Liczba pacjentów	PFS	OS	Uwagi
Cowey 2017 [6]	67	TAK	TAK	Badanie przeprowadzone przez Merck/Pfizer, dostępne dane z poziomu pacjenta
Iyer 2016 [23]	62	TAK	TAK	I linia chemioterapii
Voog 1999 [58]	101	-	TAK	I linia chemioterapii
Satpute 2014 [48]	13	TAK	-	Przerzutowy / nieoperacyjny MCC, dane dla punktu końcowego TTP
Santamaria-Barria 2013 [47]	15	-	TAK	Przeżycie dla stadium IV MCC; leczenie: chemioterapia 3 pacjentów, chemioterapia+radioterapia, 3 pacjentów, leczenie paliatywne 7 pacjentów
Fields 2011 [8]	26	-	TAK	Przeżycie dla stadium IV MCC; 22 pacjentów otrzymało chemioterapię
Allen 2005 [2]	14	-	TAK	Przeżycie dla stadium IV MCC

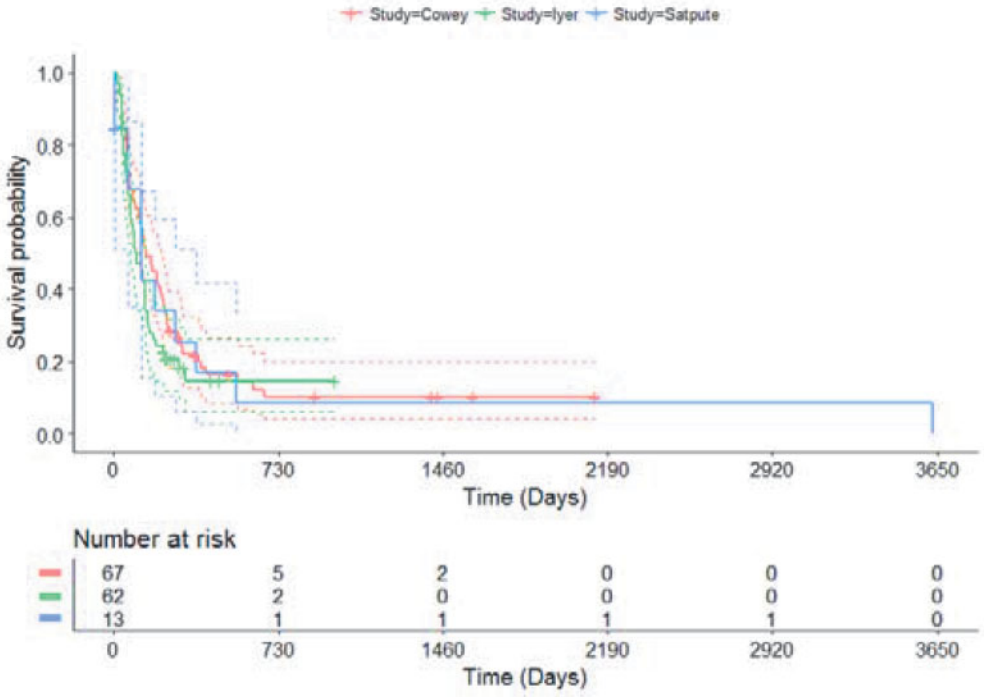
Aby otrzymać szacunki PFS i OS dla chemioterapii, należało dokonać połączenia danych ze zidentyfikowanych badań klinicznych (uwzględnienie większej liczby pacjentów niż w przypadku wykorzystania pojedynczej próby

klinicznej zwiększa wiarygodność oszacowań). Sczytane krzywe przeżycia z poszczególnych badań naniesiono na wspólny wykres i przeprowadzono regresję uogólnioną Gamma (z kolejnymi badaniami jako współzmiennymi) w celu wyznaczenia wspólnej krzywej dla OS i PFS.

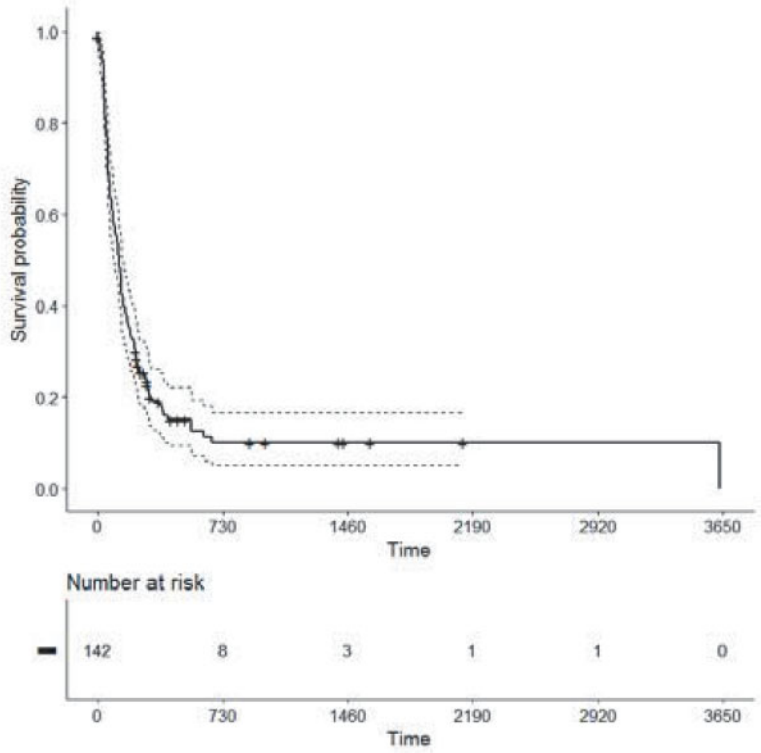
Założeniem, które powinno być spełnione przy łączeniu danych jest brak heterogeniczności badań źródłowych (zbliżone charakterystyki pacjentów, porównywalne raportowane punkty końcowe). W przypadku PFS, żadne badanie nie wydaje się być znacząco różne, biorąc pod uwagę wyniki analizy regresji oraz ocenę wizualną. Dla OS wyniki z badania Santamaria-Barria 2013 [47] wskazują na niższą przeżywalność w porównaniu z innymi próbami klinicznymi, jednak krzywa nie jest mocno odstająca od pozostałych.

Na wykresach poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z badań źródłowych, uzyskane krzywe wspólne oraz parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do krzywych wspólnych. Uwzględniono standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną, uogólnioną Gamma. W przypadku OS model Gompertza nie został wykorzystany ze względu brak możliwości wiarygodnego dopasowania do wspólnej krzywej.

Rysunek 5. Krzywe PFS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)

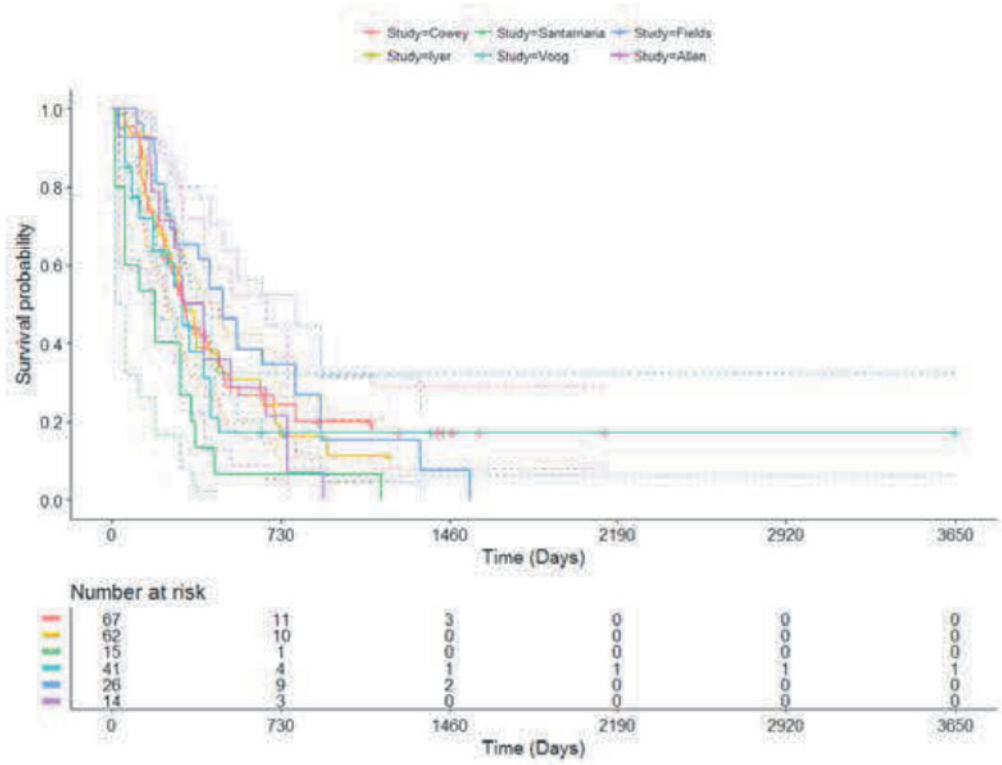


Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla danych połączonych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)

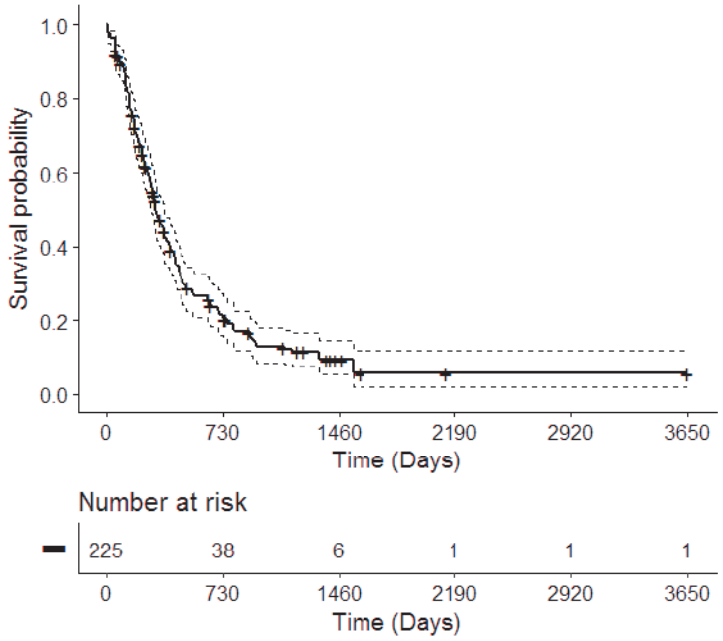


Rysunek 7. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla PFS: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)

Rysunek 8. Krzywe OS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)



Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla danych połączonych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)



Rysunek 10. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla OS: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)

Spośród otrzymanych krzywych parametrycznych dla PFS i OS najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wartości współczynników AIC i BIC, otrzymano dla rozkładu log-logistycznego, który został przyjęty do kalkulacji w modelu.

Tabela 5. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia OS i PFS: chemioterapia (I linia leczenia)

Krzywa parametryczna	Wartość kryteriów AIC	Wartość kryteriów BIC
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Przeżycie całkowite (OS)		

1.3.4. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS): BSC (II i kolejne linie leczenia)

Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych klinicznych oceniających skuteczność najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przerzutowym raku z komórek Merkla, w analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywne założenie o jednakowej skuteczności BSC i chemioterapii. Jest to założenie o charakterze konserwatywnym, gdyż należy spodziewać się, że w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie BSC przeżycie wolne od progresji choroby, a także prawdopodobnie przeżycie całkowite będzie niższe niż w przypadku chorych leczonych chemioterapią.

W celu oszacowania OS i PFS dla BSC w populacji pacjentów wcześniej leczonych (II i kolejne linie leczenia) wykorzystano dostępne dane kliniczne dla chemioterapii w tej grupie pacjentów. Oparto się na badaniach klinicznych przeprowadzonych przez Merck/Pfizer, w których były dostępne dane z poziomu pacjenta: Cowey 2017 [6] oraz Becker 2016 [3].

Aby sprawdzić czy występują różnice między badaniami, przeprowadzono regresję Weibulla, z badaniem jako zmienną objaśniającą, której wyniki wykazały, że ani PFS, ani OS pacjentów nie różniły się istotnie pomiędzy włączonymi próbami klinicznymi. Następnie połączono dane z obu badań uzyskując wspólne krzywe przeżycia.

Na wykresach poniżej przedstawiono uzyskane wspólne krzywe Kaplana-Meiera z badań źródłowych, oraz parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do krzywych wspólnych. Uwzględniono standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną, uogólnioną Gamma.

Rysunek 11. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla PFS: chemioterapia (pacjenci wcześniej leczeni)

Rysunek 12. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla OS: chemioterapia (pacjenci wcześniej leczeni)

Spośród otrzymanych krzywych parametrycznych dla PFS najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wartości współczynników AIC i BIC, otrzymano dla rozkładu Weibulla, natomiast dla OS dla rozkładu Gompertza, które zostały przyjęte do kalkulacji w modelu. Jak wspomniano wcześniej w analizie założono, że skuteczność BSC jest równa skuteczności chemioterapii.

Tabela 6. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia OS i PFS: chemioterapia (I linia leczenia)

Krzywa parametryczna	Wartość kryteriów AIC	Wartość kryteriów BIC
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite (OS)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Krzywa parametryczna	Wartość kryteriów AIC	Wartość kryteriów BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.3.5.Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) 3 oraz 4 stopnia. Dane na temat częstości występowania AE u pacjentów, którzy otrzymywali awelumab uzyskano z badania JAVELIN Merkel 200, natomiast w przypadku chemioterapii z opublikowanej literatury (w przypadku braku danych dla populacji chorych z mMCC, w analizie zaimplementowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc mając na uwadze podobieństwa pomiędzy obiema jednostkami chorobowymi, a w sytuacji braku źródeł odnoszących się do obu wymienionych nowotworów – dla chorych z innym rakiem skóry - czerniakiem). Założono, że częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w I oraz w II lub kolejnych liniach leczenia są takie same.

Tabela 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe

Zdarzenie niepożądane	Awelumab	Karboplatyna + etopozyd	Karboplatyna + paklitaksel	Cisplatyna + etopozyd	Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna (CDV)
Anemia [%]	0	7,38	0	6,67	7,58
Zmęczenie [%]	0	3,13	14,86	0	0
Gorączka neutropeniczna [%]	0	4,47	4,03	0	0
Niski poziom hemoglobiny [%]	0	0	7,05	5,33	0
Hiponatremia [%]	0	1,12	2,27	0	0
Leukopenia [%]	0	8,28	22,67	19,33	0
Limfopenia [%]	[redacted]	0	4,28	0	0
Ból mięśni [%]	0	0	5,54	0	0
Nudności/wymioty [%]	0	0,90	0	6,70	3,00
Neutropenia [%]	0	46,98	49,12	44,00	24,24
Niski poziom płytek krwi [%]	0	0	8,82	0	0
Neuropatia czuciowa [%]	0	0	14,86	0	0
Trombocytopenia [%]	0	10,29	0	7,33	12,12
Wypadanie włosów [%]	0	34,00	34,00	13,33	76,10
Czas trwania (dni)	119,00	126,00	105,00	94,50	84,00
Źródło danych	JAVELIN Merkel 200*	[50]	[9]	[54]	[10, 33]

* CSR: Table 15.3.0.1 (data cut-off, 3/3/16)

Dysponując danymi o odsetkach pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane oraz czasie trwania leczenia w publikacjach źródłowych, w modelu oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia AE na cykl.

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni BSC nie doświadczają zdarzeń niepożądanych.

1.3.6. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie istotne z przyjętej perspektywy płatnika publicznego:

- koszty substancji czynnych: awelumabu, substancji stosowanych w chemioterapii;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków;
- koszty BSC;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty radioterapii paliatywnej;
- koszt opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.3.6.1. Koszt jednostkowy awelumabu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio® (awelumab).

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio® (awelumab)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa[1]	Bavencio®
Nazwa międzynarodowa[1]	Avelumabum
Postać i dawka produktu leczniczego[1]	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego[1]	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę po 10 ml
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe[2]	Niezdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto[1] [PLN]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	[redacted]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	[redacted]
Czy lek stanowi podstawę limitu?[1]	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Bavencio®
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)[1]	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania[1] [PLN]	[redacted]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy[1]	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego[3].
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ [PLN]	[redacted]
Instrument dzielenia ryzyka[1]	Wnioskowany (zobacz rozdział 1.5)

[1] Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio®.
[2] W bazie WHO nie podano DDD dla awelumabu (stan na dzień 15.02.2019) [59].
[4] Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [57] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

W celu wyznaczenia kosztu jednostkowego terapii z udziałem awelumabu (produkt leczniczy Bavencio®) przypadającego na pacjenta posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi w powyższej tabeli kosztami produktu leczniczego Bavencio®;
- Dawkowaniem awelumabu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bavencio® [5] (10 mg / kg masy ciała);
- Średnią masę ciała pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania JAVELIN Merkel 200 [27], populacja europejska (29 chorych, średnia waga 78,50 kg);
- Przyjęto względną intensywność dawki (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) awelumabu wynoszącą 95,43%, którą zaczerpnięto z badania JAVELIN Merkel 200 [27].

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu terapii awelumabem. Szczegółowe obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 9. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Bavencio® (awelumab)

Parametr			Źródło danych/komentarz
Droga podania leku		infuzja dożylna	ChPL Bavencio®[5]
Zalecana dawka/terapia		10 mg/kg/ mc.	ChPL Bavencio®[5]
Średnia masa ciała pacjenta		78,50 kg	JAVELIN Merkel 200 [27]
Średnie zużycie awelumabu / pacjenta / dawkę		785,0 mg	-
RDI		95,43%	JAVELIN Merkel 200 [27]
Koszt jednostkowy awelumabu	z RSS	[redacted]	Wyznaczono w oparciu o cenę hurtową brutto (z/bez RSS)/opakowanie produktu leczniczego Bavencio® oraz zawartość opakowania jednostkowego (200 mg awelumabu)
	bez RSS	[redacted]	
Koszt terapii awelumabem/pacjent / podanie	z RSS	[redacted]	
	bez RSS	[redacted]	

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bavencio® [5] awelumab jest podawany dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (koszt produktu Bavencio® doliczany jest w modelu co drugi cykl).

Zgodnie z projektowanym programem lekowym [44] terapia awelumabem trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z następującymi kryteriami wyłączenia:

[redacted]

Powyższe warunki są zbieżne z kryteriami wyłączenia z badania JAVELIN Merkel 200, dlatego czas terapii w modelu został oszacowany w oparciu o krzywą przeżycia *Time on treatment* (ToT) określającą odsetek pacjentów leczonych w czasie, wyznaczoną w oparciu o dane z JAVELIN Merkel 200 część A.

Na wykresach poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera z badania JAVELIN Merkel 200 oraz dopasowane do niej parametryczne krzywe przeżycia. Uwzględniono standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną, uogólnioną Gamma.

Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ToT (awelumab)

Spośród otrzymanych krzywych parametrycznych najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wartości współczynników AIC i BIC, otrzymano dla rozkładu Weibulla, który został przyjęty do kalkulacji w modelu.

Tabela 10. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia ToT (awelumab)

Krzywa parametryczna	Wartość kryteriów AIC	Wartość kryteriów BIC
Time on treatment (ToT)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przebieg krzywej przeżycia *time-on-treatment* (ToT) (a także krzywej PFS), pozwala na wyznaczenie odsetka pacjentów otrzymujących awelumab w kolejnych cyklach modelu (biorąc pod uwagę Charakterystykę produktu leczniczego [5] ma to miejsce co drugi cykl modelu).

[redacted]

1.3.6.2. Koszt jednostkowy chemioterapii

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [29] w polskiej praktyce klinicznej w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla stosowane są następujące schematy chemioterapii:

- karboplatyna (i.v.) + etopozyd (i.v.),
- cisplatyna (i.v.) + etopozyd (i.v.),
- karboplatyna (i.v.) + paklitaksel (i.v.),
- cyklofosfamid (i.v.) + doksorubicyna (i.v.) + winkrystyna (i.v.).

Wszystkie wymienione substancje czynne znajdują się na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w katalogu C, ale tylko cisplatyna oraz cyklofosfamid są objęte refundacją w rozpoznaniu ICD-10: C44 [42]. W związku z tym w modelu uwzględniono tylko koszt substancji refundowanych w leczeniu mMCC.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na daną substancje czynną (cisplatyna oraz cyklofosfamid) w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [42] oraz rzeczywiste koszty jednostkowe uzyskane z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-listopad 2018 rok [28].

Tabela 11. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ/opakowanie [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN]
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, EAN: 05909990958535	75,98	75,98	52,57	0,76	0,53
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, EAN: 05909990958481	9,48	9,48	8,16	0,95	0,82
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml, EAN: 05909990958504	44,23	44,23	30,15	0,88	0,60
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, EAN: 05909990838745	6,57	6,57	6,19	0,66	0,62
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, EAN: 05909990894772	65,77	65,77	44,12	0,66	0,44
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, EAN: 05909990838769	32,89	32,89	23,41	0,66	0,47

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ/opakowanie [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN]
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml, EAN: 05909990838752	18,14	18,14	6,19	0,73	0,25
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml, EAN: 05909990241019	57,71	57,71	55,69	0,058	0,06
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, EAN: 05909990240913	15,31	11,54	11,48	0,06	0,06

Na podstawie powyższych źródeł obliczono również ważone koszty jednostkowe (za 1 mg) cisplatyny oraz cyklofosfamidu.

Tabela 12. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy

Substancja czynna	Forma podania	Ważony koszt za mg [PLN] na podstawie Obwieszczenia MZ	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]
Cisplatyna	i.v.	0,75	0,51
Cyklofosfamid	i.v.	0,06	0,06

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z literatury. W oparciu o opinię eksperta klinicznego (szczegóły w załączniku2.6) [29] przyjęto liczbę cykli chemioterapii wynoszącą 4. Ponieważ nie zidentyfikowano informacji o odsetkach pacjentów otrzymujących poszczególne schematy, założono równe udziały w rynku każdego z nich (po 25%). Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów z badania JAVELIN Merkel 200 [27]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt rzeczywisty każdego schematu chemioterapii/cykl oraz średni koszt rzeczywisty ważony udziałami w rynku chemioterapii/cykl.

Tabela 13. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią z perspektywy NFZ

	Substancja	Dawka	Liczba infuzji/cykl modelu***	Koszt z obwieszczenia / Koszt rzeczywisty za mg [PLN]****	Udziały w rynku	Koszt z obwieszczenia / Koszt rzeczywisty schematu/cykl [PLN]	Koszt z obwieszczenia / Koszt rzeczywisty chemioterapii /cykl [PLN]	Źródła danych dotyczące dawkowania
Schemat 1	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	0	25%	0,00	12,72/10,43 *****	[51]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m²	1	0				
Schemat 2	Cisplatyna (i.v.)	80 mg/m²	0,33	0,75/0,51	25%	38,94/26,45		[54]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m²	1	0				
Schemat 3	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	0	25%	0,00		[52]
	Paklitaksel (i.v.)*	200 mg/m²	0,33	0				
Schemat 4	Cyklofosfamid (i.v.)	1 000 mg/m²	0,33	0,06/0,06	25%	37,37/38,14		[7]
	Doksorubicyna (i.v.)*	50 mg/m²	0,33	0				
	Winkrystyna (i.v.)*	1,4 mg/m²	0,33	0				

*substancja nie występuje na liście leków refundowanych we wskazaniu C44 w katalogu chemioterapii [42])
**docelowa dawka wyniosła 564,7 mg,
*** uśredniona liczba podań substancji czynnych przypadająca na cykl modelu; dla wszystkich wymienionych schematów długość jednego cyklu chemioterapii wynosi 3 tygodnie, zatem w przypadku 1 podania substancji uśredniona liczba podań na cykl modelu wyniesie 0,33.
****koszt rzeczywisty za mg przestawiono jako wartości zaokrąglone do dwóch miejscach po przecinku, natomiast obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym uwzględniają wartości zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku
*****RDI dla chemioterapii przyjęto jako 0,67 zgodnie z założeniami w modelu globalnym

1.3.6.3. Koszty BSC

Pacjenci otrzymujący wyłącznie najlepsze możliwe leczenie wspomagające (BSC) nie są aktywnie leczeni, zatem koszt substancji czynnych na ramieniu BSC jest równy 0. Dla tej grupy chorych w analizie uwzględniono koszty monitorowania stanu klinicznego, radioterapii paliatywnej oraz opieki paliatywnej.

1.3.6.4. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem awelumabu i chemioterapii

Leczenie awelumabem będzie prowadzone w ramach wnioskowanego programu lekowego [44]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego [5] zalecaną dawkę produktu leczniczego Bavencio® podaje się dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie. [redacted] Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń - leczenie szpitalne - programy lekowe* [25].

Tabela 14. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa /osobodzień	Średnia cena/punkt*	Koszt/osobodzień	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Koszt hospitalizacji związany z podaniem chemioterapii przyjęto w oparciu o Katalog grup JGP: rozliczenie w ramach grupy *J47 Duże guzy skóry* [38]. Biorąc pod uwagę, że większość substancji czynnych nie jest objęta refundacją w rozpoznaniu ICD-10: C44 [4], za niezasadne uznano rozliczenie podania chemioterapii w oparciu o świadczenia z katalogu chemioterapii.

Przyjęto, iż pacjent będzie wymagał nie więcej niż 3 dni hospitalizacji związanej z przyjęciem chemioterapii (w żadnym ze schematów wymienionych przez eksperta klinicznego substancje czynne nie są podawane dłużej niż przez 3 kolejne dni).

Tabela 15. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego

Kod i nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji <3 dni**	Średnia cena/punkt*	Koszt za podanie < 3 dni	Źródło
5.51.01.0009047 J47 Duże guzy skóry	1 676 pkt	1,00 PLN/pkt	1 676 PLN	[38]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN
** zgodnie z zasadą, że pierwszy i ostatni dzień hospitalizacji liczony jest jako jeden, przyjęta wycena obejmuje pobyt rozliczany grupą J47 krótszy niż 4 dni

1.3.6.5. Koszty monitorowania leczenia z udziałem porównywanych terapii

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji leczenie awelumabem będzie prowadzone w ramach programu lekowego. Biorąc to pod uwagę w niniejszej analizie przyjęto, iż koszt monitorowania tej terapii będzie dotyczył okresu objęcia pacjenta programem lekowym.

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje obecnie program lekowy dotyczący rozważanego wskazania i w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* nie figuruje świadczenie, które miałoby zastosowanie w odniesieniu do monitorowania leczenia awelumabem, dokonano kalkulacji kosztów monitorowania w oparciu o proponowane zapisy programu lekowego [44].

[redacted]

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia chemioterapią będzie obejmowało jedną wizytę kontrolną na trzytygodniowy cykl leczenia (rozliczaną w ramach *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu* [61]) oraz diagnostykę obrazową TK lub MRI co 12 tygodni.

Częstotliwość monitorowania pacjentów bez progresji choroby, którzy zakończyli leczenie aktywne przyjęto raz na trzy miesiące, zgodnie z wytycznymi NCCN (zalecają one wizyty kontrolne, obejmujące między innymi pełne badanie skóry i węzłów chłonnych co 3 do 6 miesięcy przez pierwsze 3 lata oraz rutynową diagnostykę obrazową dla chorych w stadium IIIB lub wyższym [37]). W analizie założono dla rozpatrywanej grupy pacjentów koszt *Świadczenia specjalistycznego 3-go typu* [61] oraz uśredniony koszt diagnostyki obrazowej TK lub MRI raz na trzy miesiące.

W analizie przyjęto, że monitorowanie pacjentów na ramieniu BSC obejmuje poradę ambulatoryjną raz na dwa miesiące (*Świadczenie specjalistyczne 3-go typu* [61]).

W stanie po progresji choroby założono, że monitorowanie w ramieniu awelumabu oraz chemioterapii jest takie samo jak dla BSC.

Alternatywne wartości kosztów i częstotliwości monitorowania terapii były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 16. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – koszty jednostkowe

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena /punkt*	Koszt/świadczenie	Komentarz	Źródło
5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65 pkt	1,00 PLN/pkt	65,00 PLN	Obejmuje co najmniej 3 procedury z listy W1 [66].	[61]
5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121 pkt		121,00 PLN	Obejmuje co najmniej jedną procedurę z listy W3 [66]	[61]
5.03.00.0000116 Badania tomografii komputerowej	481 pkt		481,00 PLN	Badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	[63]
5.03.00.0000123 Badania rezonansu magnetycznego	1 050 pkt		1 050,00 PLN	Badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	[63]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Tabela 17. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – zużycie zasobów

Stan modelu	Świadczenie	Awelumab	Chemioterapia	BSC
Przeżycie bez progresji: leczenie	wizyta kontrolna	Zgodnie z programem lekowym	1/3 tygodnie	Nie dotyczy
	TK lub MRI	Zgodnie z programem lekowym	1/12 tygodni	Nie dotyczy
Przeżycie bez progresji: brak leczenia	wizyta kontrolna	1/3 miesiące	1/3 miesiące	1/2 miesiące
	TK lub MRI	1/3 miesiące	1/3 miesiące	Brak
Progresja choroby: leczenie	wizyta kontrolna	Zgodnie z programem lekowym	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	TK lub MRI	Zgodnie z programem lekowym	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Progresja choroby: brak leczenia	wizyta kontrolna	1/2 miesiące	1/2 miesiące	1/2 miesiące
	TK lub MRI	Brak	Brak	Brak

1.3.6.6. Koszty radioterapii paliatywnej

W analizie przyjęto, iż w obecnej praktyce klinicznej 75% pacjentów z mMCC otrzymuje radioterapię paliatywną. Koszt całego cyklu leczenia radioterapii paliatywnej zaczerpnięto z Załącznika nr 4 do zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ [68]. Dane przestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszt radioterapii paliatywnej

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena/punkt*	Koszt/świadczenie	Źródło
5.07.01.0000021 Teleradioterapia paliatywna	2 812 pkt	1,00 PLN/pkt	2 812,00 PLN	[68]

*Na podstawie Informatora o zawartych umowach zamieszczonego na stronie internetowej NFZ [25] przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Założono, że koszt radioterapii paliatywnej jest doliczany w modelu przez pierwszy roku od rozpoczęcia leczenia. Ponieważ dla chemioterapii (a także zgodnie z przyjętymi założeniami dla BSC) średnie przeżycie całkowite jest krótsze niż 12 miesięcy, w celu oszacowania kosztu na cykl w kalkulacjach przyjęto powyższą wartość (21,65 tygodni).

Tabela 19. Kalkulacja kosztu radioterapii na cykl modelu

Ramię modelu	Koszt radioterapii [PLN]	Liczba cykli dla średniego całkowitego przeżycia	Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię	Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię/cykl	Koszt radioterapii/cykl [PLN]	Okres czasu, w którym uwzględniono radioterapię
Chemioterapia BSC	2 812,00	21,65	75%	3% (0,75/21,65)	97,42	1 rok
Awelumab		>52 (do kalkulacji przyjęto 52 tj. pełny okres czasu, w którym uwzgl. radioterapię)		1% (0,75/52)	40,56	

1.3.6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3 oraz 4 stopnia. Dane na temat częstości występowania AE u pacjentów zostały przedstawione w rozdziale 1.3.5, W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych. W celu aktualizacji danych dla roku 2019, koszty przekalkulowano zgodnie z wskaźnikami cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii: zdrowie (wartości przedstawiono w Załączniku 2.3).

Tabela 20. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt wg analizy [PLN]	Rok analizy	Kosz z uwzględnioną inflacją [PLN]	Komentarz	Źródło
Anemia [%]	435,95	2017	439,40 PLN	-	[22]
Zmęczenie [%]	0,00	2018	0,00 PLN	-	[31]
Gorączka neutropeniczna [%]	33,00	2017	33,26 PLN	-	[22]
Niski poziom hemoglobiny [%]	435,95	2017	439,40 PLN	Przyjęto koszt taki sam jak dla anemii	[22]
Hiponatremia [%]	1 514,00	2017	1 525,97 PLN	Przyjęto konserwatywnie koszt maksymalny	[30]
Leukopenia [%]	1 302,65	2017	1 312,95 PLN	-	[31]
Limfopenia [%]	0,00	2018	0,00 PLN	-	[31]
Ból mięśni [%]	44,16	2016	45,41 PLN	-	[20]
Nudności/wymioty [%]	714,33	2017	719,98 PLN	-	[22]

Zdarzenie niepożądane	Koszt wg analizy [PLN]	Rok analizy	Kosz z uwzględnioną inflacją [PLN]	Komentarz	Źródło
Neutropenia [%]	1 236,47	2017	1 246,24 PLN	--	[22]
Niski poziom płytek krwi [%]	1 281,50	2017	1 291,63 PLN	Przyjęto koszt taki sam jak dla trombocytopenii	[31]
Neuropatia czuciowa [%]	256,23	2015	256,48 PLN	-	[32]
Trombocytopenia [%]	1 281,50	2017	1 291,63	-	[31]
Wypadanie włosów [%]	0,00	-	0,00	Przyjęto, że wystąpienie tego działania niepożądanego nie generuje kosztów	-

Dysponując kosztami jednostkowymi oraz częstością występowania zdarzeń niepożądanych w modelu obliczono całkowity koszt na cykl dla rozpatrywanych interwencji:

- Awelumab – 0,00 PLN,
- Chemioterapia – 72,05 PLN,
- BSC – 0,00 PLN.

1.3.6.8. Koszt opieki paliatywnej

W niniejszej analizie przyjęto, że opieka paliatywna może odbywać się na oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym. Biorąc to pod uwagę wyznaczono koszt z tym związany w oparciu o *Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej* [62]. Średni koszt za produkt rozliczeniowy zaczerpnięto z Informatora o Umowach [35], a czas opieki przyjęto jako 14 dni. Koszt opieki paliatywnej doliczany jest w ostatnim cyklu przed zgonem pacjenta.

W poniższej tabeli przestawiono wyniki obliczeń całkowitego kosztu opieki paliatywnej.

Tabela 21. Koszt opieki paliatywnej

Kod i nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa*	Średnia cena /punkt**	Średni koszt/produkt rozliczeniowy [PLN]	Zużycie zasobu/pacjent [liczba osobodni]	Całkowity koszt opieki paliatywnej/ pacjent [PLN]
5.15.00.0000146 osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10 pkt	1 PLN/pkt	55,92 PLN	14	4 775,57 PLN

*Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. osobodzień w hospicjum domowym, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt

**Na podstawie Informatora o zawartych umowach zamieszczonego na stronie internetowej NFZ [25] przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

1.3.7. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed, Cochrane* oraz *CRD*. Szczegółowy opis wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.2. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono użyteczności w populacji docelowej jedynie w publikacji *Kaufman 2019* [26], w której przestawiono wyniki oceny jakości życia zaczerpnięte z badania JAVELIN Merkel 200. Omawiane w niniejszym rozdziale użyteczności dotyczą tego samego badania (Tabela 22).

W analizie dane dotyczące jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health-realted quality of life*, HRQoL) zaczerpnięto z badania JAVELIN Merkel 200 (data odcięcia: 03.09.2016 r.). Użyteczności określono za pomocą 5-wymiarowej wersji kwestionariusza EuroQol: EQ-5D-5L.

Pomiar użyteczności wykonano na początku badania, następnie w czasie terapii awelumabem co 6 tygodni i na ostatniej wizycie kończącej leczenie. Ze względu na fakt, iż dane dotyczące jakości życia dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych są ograniczone, wykorzystano dane dla populacji pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali leczenie.

Badano jakość życia w stanach zdrowotnych skategoryzowanych ze względu na rodzaj odpowiedzi na leczenie: stabilna choroba (ang. *stable disease*, SD), częściowa odpowiedź (ang. partial response, PR), całkowita odpowiedź (ang. complete response, CR) oraz progresja (ang. *progressive disease*, PD). Stan SD ustalono jako początkowy, ponieważ ewentualne zmiany nowotworu można obiektywnie do niego porównać. Dodatkowo jest to zgodne z założeniami analizy ekonomicznej, ponieważ pacjent wchodzi do modelu z użytecznością podstawową, która nie zmienia się aż do wystąpienia progresji choroby lub odpowiedzi na leczenie. Pomiary EQ-5D, u których nie jest znany typ odpowiedzi, wyłączono z analizy.

W analizie ekonomicznej przyjęto wyniki szacowania HRQoL dla stanów zdrowia występujących w modelu, opierając się na dwupoziomowej klasyfikacji stanów zdrowia, w której średnie wartości użyteczności oszacowano dla stanu wolny od progresji (SD, PR lub CR) oraz progresja (PD).

Ze względu na fakt, iż jakość życia pacjentów leczonych komparatorami nie jest dobrze udokumentowana, w analizie przyjęto wartości użyteczności dla komparatorów takie same jak u pacjentów leczonych awelumabem.

Średnie wartości użyteczności zostały oszacowane za pomocą liniowych modeli mieszanych (LMM), ze względu na fakt, iż pomiary są powtarzane przez pacjentów w czasie leczenia. Następujące analizy zostały przeprowadzone z wykorzystaniem LMM, w których wpływ wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- nie jest wzięty pod uwagę (analizy nieskorygowane) - modele regresji, w których wskaźnik odpowiedzi (wolny od progresji vs. progresja) jest pojedynczą, zmienną towarzyszącą,
- jest wzięty pod uwagę - modele regresji, w których wskaźniki odpowiedzi (wolny od progresji vs. progresja) i pojedyncza współzmienna binarna odzwierciedlają, czy u pacjenta wystąpiło przynajmniej jedno AE w czasie pomiaru EQ-5D. Wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie oceny HRQoL zostało określone w oparciu o zgłoszoną datę rozpoczęcia i zakończenia AE. Do każdego rodzaju AE dopasowano oddzielny LMM.

W modelu regresji nieskorygowanym o zdarzenia niepożądane, średnie wartości użyteczności zostały przyjęte dla stanów zdrowia *wolny od progresji* oraz *progresja*, oszacowania pośrednio obejmują wpływ AE na wartość użyteczności. W tym przypadku w modelu ekonomicznym nie byłoby potrzeby uwzględniania wartości spadku użyteczności wynikających z wystąpienia AE. Należy jednak zwrócić uwagę, iż takie kalkulacje w modelu, w którym uwzględnia się ramię zawierające BSC, nie są prawidłowe, ponieważ spadek użyteczności dotyczyłby także pacjentów nieleczonych awelumabem. Z kolei dla ramienia z chemioterapią w przypadku wykorzystania tych użyteczności wraz z uwzględnieniem spadku użyteczności wynikającym z wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią, istnieje ryzyko podwójnego uwzględnienia spadku użyteczności z powodu AE.

Dlatego korzystając z modelu regresji, w którym wpływ wystąpienia zdarzeń niepożądanych został uwzględniony, skorygowano otrzymane średnie wartości użyteczności dla rozpatrywanych stanów zdrowia, tak aby odpowiadały użyteczności dla przeciętnego pacjenta w danym stanie zdrowia zakładając brak AE. Dlatego spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE mógł następnie zostać uwzględniony w modelu osobno dla każdego z ramion, korzystając ze źródeł zewnętrznych.

Różnica pomiędzy użytecznościami w modelu w rozpatrywanych stanach zdrowia jest istotna statystycznie i klinicznie (zważając na fakt, iż minimalna różnica dla EQ-5D dla UK wynosi 0,074). Użyteczności związane ze stanem zdrowia zaimplementowane w modelu przestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wartości użyteczności w analizie ekonomicznej

Statystyka	Wartości użyteczności	
	Stan modelu	
	„Przeżycie wolne od progresji"	„Progresja"
Min, Max*	-0,165; 1,000	0,007; 1,000
Średnia wartość użyteczności	**0,8269**	**0,7415**
Odchylenie standardowe	0,0214	0,0257
95% CI	0,7841; 0,8697	0,6901; 0,7929
Wartość p	<0,0001	

* Dane zaobserwowane, nieoparte na liniowym modelu mieszanym

W modelu istnieje możliwość przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności przy zastosowaniu metody *czas-do-wystąpienia-zgonu* (ang. *time-to-death*). Model zaprojektowano w taki sposób, aby zmienne wartości użyteczności można było dopasować do trzech przedziałów czasowych przed zgonem. Aby oszacować odpowiednie okresy czasu wykorzystano funkcje „*optim*" w programie R, dzięki której zmodyfikowano parametry (w tym przypadku liczba dni przed śmiercią) i zminimalizowano średni błąd bezwzględny szacowanej użyteczności. W wyniku omawianej optymalizacji otrzymano dwie grupy: 30 dni i 30-100 dni do zgonu. Wyniki analizy regresji i wartości użyteczności użyte w modelu zaprezentowano na poniższej tabeli.

Tabela 23. Użyteczność oszacowana metodą czas-do-zgonu: wyniki analizy regresji i wartości użyteczności stanu zdrowia

Współczynnik	Oszacowania	Błąd standardowy	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Punkt odcięcia	0,7744	0,0201	>100 dni do zgonu (punkt odcięcia)	0,7744
30-100	-0,0204	0,0304	30-100 dni do zgonu	0,7540
<30	-0,0662	0,0307	<30 dni do zgonu	0,7082

W modelu ekonomicznym w analizie podstawowej zaimplementowano wartości użyteczności zależne od stanu zdrowia (Tabela 22), natomiast w analizie scenariuszy przetestowano użyteczności otrzymane metodą *czas-do-wystąpienia-zgonu.*

W analizie uwzględniono spadek użyteczności spowodowany wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Średnie wartości spadku użyteczności przyjęte w modelu wraz ze źródłami danych zawiera poniższa tabela

Tabela 24. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE

Zdarzenie niepożądane	Średnia wartość spadku użyteczności	Odchylenie standardowe	Źródło	Czas trwania AE	Spadek QALY/cykl*	Źródło
Anemia [%]	-0,090	0,020	Przyjęto jak dla zmęczenia [34]	21,0	-0,0362	[41]
Zmęczenie [%]	-0,073	0,018	[34]	21,0	-0,0296	[41]
Gorączka neutropeniczna [%]	-0,090	0,016	[34]	4,0	-0,0069	[41]
Niski poziom hemoglobiny [%]	-0,080	0,016	[43]	21,0	-0,0322	Przyjęto jak dla anemii

Zdarzenie niepożądane	Średnia wartość spadku użyteczności	Odchylenie standardowe	Źródło	Czas trwania AE	Spadek QALY/cykl*	Źródło
Hiponatremia [%]	-0,090	0,015	Przyjęto jak dla neutropenii	1,9	-0,0033	Przyjęto jak dla neutropenii
Leukopenia [%]	-0,090	0,015	Przyjęto jak dla neutropenii	1,9	-0,0033	Przyjęto jak dla neutropenii
Limfopenia [%]	-0,090	0,015	Przyjęto jak dla neutropenii	1,9	-0,0033	Przyjęto jak dla neutropenii
Ból mięśni [%]	-0,048	0,016	Przyjęto jak dla nudności/wymiotów	7,2	-0,0066	Przyjęto jak dla bólu pleców [40]
Nudności/wymioty [%]	-0,048	0,016	[34]	3,0	-0,0028	[41]
Neutropenia [%]	-0,090	0,015	[34]	1,9	-0,0033	[40]
Niski poziom płytek krwi [%]	-0,090	0,015	Przyjęto jak dla neutropenii	1,9	-0,0033	Przyjęto jak dla neutropenii
Neuropatia czuciowa [%]	-0,226	0,023	[55]	35,3	-0,1529	[39]
Trombocytopenia [%]	-0,108	0,010	[56]	23,8	-0,0493	[40]
Wypadanie włosów [%]	-0,045	0,015	[34]	21,0	-0,0181	[41]

* obliczono biorąc pod uwagę czas trwania zdarzenia niepożądanego

Następnie oszacowano całkowity spadek użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych na cykl modelu na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli oraz prawdopodobieństw wystąpienia AE dla każdego z ramion modelu. Oszacowane średnie obniżenie użyteczności na cykl wynosi:

- 0,000004 QALY dla ramienia awelumabu,
- 0,001952 QALY dla ramienia chemioterapii,
- 0,0 QALY dla ramienia BSC (brak leczenia aktywnego i związanych z nim zdarzeń niepożądanych).

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [57] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski" w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 [60] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

1.5.Proponowany instrument dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 2 Ustawy o refundacji [57].

[redacted]

1.6.Wyniki analizy ekonomicznej

1.6.1.Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono wyniki zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Tabela 25. Zestawienie kosztów; awelumab vs. chemioterapia

I linia leczenia: awelumab vs. chemioterapia		
Składowa kosztu (wartości zdyskontowane)	**Awelumab**	**Chemioterapia**
Koszt leku z RSS	[redacted]	104,35 PLN
Koszt leku bez RSS	[redacted]	127,22 PLN
Koszt podania (hospitalizacja)	[redacted]	5 588,53 PLN
Koszty monitorowania leczenia	[redacted]	3 997,01 PLN
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	720,78 PLN
Koszt opieki terminalnej	[redacted]	4 488,05 PLN
Łączny koszt z RSS	[redacted]	**14 898,72 PLN**
Łączny koszt bez RSS	[redacted]	**14 921,59 PLN**

Tabela 26. Zestawienie kosztów: awelumab vs. BSC

II linia leczenia: awelumab vs. BSC		
Składowa kosztu (wartości zdyskontowane)	**Awelumab**	**BSC**
Koszt leku z RSS	[redacted]	0,00 PLN
Koszt leku bez RSS	[redacted]	0,00 PLN
Koszt podania (hospitalizacja)	[redacted]	0,00 PLN
Koszty monitorowania leczenia	[redacted]	2 271,37 PLN
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	0,00 PLN
Koszt opieki terminalnej	[redacted]	4 775,57 PLN
Łączny koszt z RSS	[redacted]	**7 046,94 PLN**
Łączny koszt bez RSS	[redacted]	**7 046,94 PLN**

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: awelumab vs. chemioterapia

Efekty zdrowotne	**Awelumab**	**Chemioterapia**
Lata życia (LY); wartości zdyskontowane		
Bez progresji choroby, w czasie leczenia	[redacted]	0,20
Bez progresji choroby, po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,61
Po progresji choroby, w czasie leczenia	[redacted]	0,00
Po progresji choroby, po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,95
Łącznie	[redacted]	**1,77**

Efekty zdrowotne	Awelumab	Chemioterapia
Lata życia skorygowane o jakość (QALY); wartości zdyskontowane		
PFS w czasie leczenia	[redacted]	0,15
PFS po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,50
Nawrót w czasie leczenia	[redacted]	0,00
Nawrót po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,71
Łącznie	[redacted]	**1,36**

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: awelumab vs. BSC

Efekty zdrowotne	Awelumab	BSC
Lata życia (LY); wartości zdyskontowane		
Bez progresji choroby, w czasie leczenia	[redacted]	0,00
Bez progresji choroby, po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,24
Po progresji choroby, w czasie leczenia	[redacted]	0,00
Po progresji choroby, po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,17
Łącznie	[redacted]	**0,41**
Lata życia skorygowane o jakość (QALY); wartości zdyskontowane		
PFS w czasie leczenia	[redacted]	0,00
PFS po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,20
Nawrót w czasie leczenia	[redacted]	0,00
Nawrót po zakończeniu leczenia	[redacted]	0,13
Łącznie	[redacted]	**0,33**

1.6.2.Analiza podstawowa

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia awelumabem zamiast chemioterapii bądź BSC w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

1.6.2.1.Porównanie: awelumab vs chemioterapia

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania awelumab vs chemioterapia (I linia leczenia). Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 40-letniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia – wariant z RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	14 898,72	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	1,77	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	1,36	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	-

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla tj. chemioterapii paliatywnej. [redacted]

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia – wariant bez RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	14 921,59	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	1,77	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	1,36	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	**179 590,63**
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	-

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla tj. chemioterapii paliatywnej. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 179 591 PLN/QALY.

1.6.2.2. Porównanie: awelumab vs BSC

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania awelumab vs BSC (II linia leczenia i kolejne). Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 40-letniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. BSC – wariant z RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	7 046,94	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	0,41	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	0,33	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	-

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w drugiej (i kolejnych) linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla tj. najlepszego leczenia wspomagającego. [redacted]

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. BSC – wariant bez RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	7 046,94	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	0,41	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	0,33	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	**160 472,30**
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	-

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w drugiej (i kolejnych) linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla tj. najlepszego leczenia wspomagającego. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 160 472 PLN/QALY.

1.6.3. Wariant dodatkowy: awelumab vs chemioterapia w II (lub kolejnych) linii leczenia

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono również wyniki scenariusza dodatkowego, w którym założono, iż chemioterapia stosowana jest również w II linii leczenia (bądź kolejnych), opierając się na wskazaniach zamieszczonych w dokumencie NICE [36] (nieliczni pacjenci mogą otrzymywać także chemioterapię w II linii lub kolejnych – około 5%). Analogiczny scenariusz dodatkowy rozpatrywano w ramach analizy wpływu na budżet [53].

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania awelumab vs chemioterapia (II linia leczenia i kolejne; opcjonalny komparator w populacji pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie).

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia w II linii leczenia – wariant z RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	14 319,58	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	0,41	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	0,31	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	[redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do chemioterapii stosowanej w drugiej (i kolejnych) linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla. [redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia w II linii leczenia – wariant bez RSS

Parametr	Awelumab	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	14 342,30	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	0,41	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	0,31	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	**156 084,41**
Progowa cena zbytu netto produktu Bavencio® [PLN]	[redacted]	-	[redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie awelumabem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do chemioterapii stosowanej w drugiej (i kolejnych) linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 156 084 PLN/QALY.

1.6.4. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości rozpatrywano wpływ zmian wartości jednego lub więcej parametrów modelu na wyniki analizy. Zestawienie testowanych scenariuszy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 35. Scenariusze rozpatrywane w deterministycznej analizie wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej
Horyzont czasowy 5 lat	40 lat (dożywotni)
Horyzont czasowy 10 lat	
Horyzont czasowy 20 lat	
Horyzont czasowy 30 lat	
Stopy dyskontowe: 0%	Zgodnie z wytycznymi HTA [1]

Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA (JAVELIN Merkel 200)	Charkaterystyka wyjściowa pacjentów: Europa (JAVELIN Merkel 200)
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	spline model 1 węzeł odds
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa Weibulla	
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	
Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	krzywa log-logistyczna (I linia leczenia) krzywa Gompertza (II i kolejne linie leczenia)
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Gompertza (w I linii)	
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	spline model 3 węzły odds
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	krzywa log-logistyczna (I linia leczenia) krzywa Weibulla (II i kolejne linie leczenia)
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	

Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Weibulla (w I linii)	
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	krzywa Weibulla
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	Zgodnie z krzywą ToT/PFS
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem:: 6 lat	
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	
Użyteczności: metoda czas do śmierci	Użyteczności zależne od stanu zdrowia
Koszty opieki paliatywnej: minimum (koszt 7 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej)	koszt 14 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej
Koszty opieki paliatywnej: maksimum (koszt 28 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej)	
Chemioterapia zużycie zasobów: maximum (6 cykli chemioterapii [zgodnie z modelem globalnym] i bazowy koszt hospitalizacji dla grupy JGP J47)	4 cykle chemioterapii [zgodnie z opinią eksperta klinicznego] i koszt hospitalizacji <3 dni rozliczeniowe dla grupy JGP J47
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum (1 wizyta kontrolna / 3 miesiące)	1 wizyta kontrolna / 2 miesiące
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum (1 hospitalizacja grupą JGP J47 / miesiąc)	
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum (1 wizyta kontrolna / 6 miesięcy)	1 wizyta kontrolna + diagnostyka obrazowa TK/MRI / 3 miesiące
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum (1 wizyta kontrolna / miesiąc + diagnostyka obrazowa TK/MRI / 12 tygodni)	
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum (50%)	75%
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum (100%)	
Względna intensywność dawki (RDI): 100% (awelumab, chemioterapia)	awelumab 95,4%; chemioterapia 66,7%

1.6.4.1.Porównanie: awelumab vs chemioterapia

W kolejnych tabelach zestawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania awelumab vs chemioterapia.

Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs chemioterapia, wariant z RSS

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 5 lat	[redacted]	[redacted]	14 511	1,13	[redacted]	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Horyzont czasowy 10 lat	[redacted]	[redacted]	14 776	1,27	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 20 lat	[redacted]	[redacted]	14 873	1,35	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 30 lat	[redacted]	[redacted]	14 898	1,36	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe: 0%	[redacted]	[redacted]	15 546	1,49	[redacted]	[redacted]
Charkaterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 881	1,17	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 933	1,23	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Gompertza (w I linii)	[redacted]	[redacted]	14 933	1,23	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 875	1,38	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 886	1,16	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	15 091	1,35	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 915	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	15 299	1,38	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 934	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Weibulla (w I linii)	[redacted]	[redacted]	14 552	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem:: 6 lat	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]
Użyteczności: metoda czas do śmierci	[redacted]	[redacted]	14 899	1,34	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: minimum	[redacted]	[redacted]	12 705	1,36	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: maksimum	[redacted]	[redacted]	19 588	1,36	[redacted]	[redacted]
Chemoterapia zużycie zasobów: maximum	[redacted]	[redacted]	24 699	1,35	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum	[redacted]	[redacted]	14 779	1,36	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum	[redacted]	[redacted]	51 625	1,36	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum	[redacted]	[redacted]	13 016	1,36	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum	[redacted]	[redacted]	16 083	1,36	[redacted]	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum	[redacted]	[redacted]	14 624	1,36	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum	[redacted]	[redacted]	15 173	1,36	[redacted]	[redacted]
RDI = 100%	[redacted]	[redacted]	14 899	1,36	[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs chemioterapia, wariant bez RSS

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	179 591	[redacted]
Horyzont czasowy 5 lat	[redacted]	[redacted]	14 534	1,13	545 954	[redacted]
Horyzont czasowy 10 lat	[redacted]	[redacted]	14 799	1,27	284 182	[redacted]
Horyzont czasowy 20 lat	[redacted]	[redacted]	14 896	1,35	190 411	[redacted]
Horyzont czasowy 30 lat	[redacted]	[redacted]	14 920	1,36	179 797	[redacted]
Stopy dyskontowe: 0%	[redacted]	[redacted]	15 568	1,49	139 160	[redacted]
Charkaterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	190 632	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	843 930	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	186 884	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	143 976	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	272 167	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	272 642	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	538 150	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	193 296	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	197 729	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	174 475	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	167 479	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	169 610	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	158 604	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	156 426	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	143 906	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	136 682	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	147 216	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	145 874	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	166 251	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 904	1,17	164 914	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 956	1,23	169 110	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Gompertza (w I linii)	[redacted]	[redacted]	14 956	1,23	169 110	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 898	1,38	181 667	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 909	1,16	164 173	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	178 501	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	178 915	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	178 448	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	179 076	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	178 304	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	178 276	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	180 134	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	15 115	1,35	178 981	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 938	1,36	179 823	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	15 321	1,38	181 175	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 956	1,36	179 875	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Weibulla (w I linii)	[redacted]	[redacted]	14 574	1,36	179 555	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	164 946	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	191 268	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	339 956	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	270 560	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	264 526	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	179 591	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	157 642	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	166 696	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	171 771	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem:: 6 lat	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	174 724	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	176 499	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Użyteczności: metoda czas do śmierci	[redacted]	[redacted]	14 922	1,34	187 777	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: minimum	[redacted]	[redacted]	12 728	1,36	179 715	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: maksimum	[redacted]	[redacted]	19 610	1,36	179 325	[redacted]
Chemoterapia zużycie zasobów: maximum	[redacted]	[redacted]	24 729	1,35	174 365	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum	[redacted]	[redacted]	14 802	1,36	179 565	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum	[redacted]	[redacted]	51 648	1,36	187 407	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum	[redacted]	[redacted]	13 039	1,36	177 723	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum	[redacted]	[redacted]	16 106	1,36	180 766	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum	[redacted]	[redacted]	14 647	1,36	179 460	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum	[redacted]	[redacted]	15 196	1,36	179 721	[redacted]
RDI = 100%	[redacted]	[redacted]	14 922	1,36	187 900	[redacted]

1.6.4.1. Porównanie: awelumab vs BSC

W kolejnych tabelach zestawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania awelumab vs BSC.

Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs BSC, wariant z RSS

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 5 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 10 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 20 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 30 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe: 0%	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Charkaterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	6 844	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 046	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	[redacted]	[redacted]	7 016	0,35	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 001	0,35	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem:: 6 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Użyteczności: metoda czas do śmierci	[redacted]	[redacted]	7 047	0,31	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: minimum	[redacted]	[redacted]	4 713	0,33	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: maksimum	[redacted]	[redacted]	12 036	0,33	[redacted]	[redacted]
Chemoterapia zużycie zasobów: maximum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum	[redacted]	[redacted]	6 993	0,33	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum	[redacted]	[redacted]	23 636	0,33	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum	[redacted]	[redacted]	6 344	0,33	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum	[redacted]	[redacted]	7 750	0,33	[redacted]	[redacted]
RDI = 100%	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs BSC, wariant bez RSS

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 472	[redacted]
Horyzont czasowy 5 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	302 597	[redacted]
Horyzont czasowy 10 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	212 975	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Horyzont czasowy 20 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	166 761	[redacted]
Horyzont czasowy 30 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 595	[redacted]
Stopy dyskontowe: 0%	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	133 899	[redacted]
Charkaterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	169 846	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	332 339	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	165 648	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	130 455	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	218 236	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	217 660	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	293 049	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	171 298	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	173 810	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	157 384	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	151 276	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	153 110	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	144 686	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	142 412	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	130 961	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	123 739	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	135 088	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	134 454	[redacted]
Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	151 825	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	6 844	0,33	160 944	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 046	0,33	160 407	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	[redacted]	[redacted]	7 016	0,35	162 234	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 001	0,35	161 732	[redacted]
Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 443	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 326	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 570	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 248	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 163	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	159 990	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 050	[redacted]
Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 612	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 394	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 473	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 463	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-logistyczna (w II linii lub kolejnych)	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 553	[redacted]
Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 505	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	147 632	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	170 711	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	292 239	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	239 540	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	234 655	[redacted]
Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 472	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	141 228	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	149 166	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	153 616	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem:: 6 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	156 205	[redacted]
ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	157 762	[redacted]
Użyteczności: metoda czas do śmierci	[redacted]	[redacted]	7 047	0,31	168 232	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: minimum	[redacted]	[redacted]	4 713	0,33	160 599	[redacted]
Koszty opieki paliatywnej: maksimum	[redacted]	[redacted]	12 036	0,33	160 201	[redacted]
Chemoterapia zużycie zasobów: maximum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	160 472	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum	[redacted]	[redacted]	6 993	0,33	160 461	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum	[redacted]	[redacted]	23 636	0,33	163 862	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	158 258	[redacted]
Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	161 865	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum	[redacted]	[redacted]	6 344	0,33	160 551	[redacted]

Wariant	Awelumab		Chemioterapia		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Bavencio®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum	[redacted]	[redacted]	7 750	0,33	160 393	[redacted]
RDI = 100%	[redacted]	[redacted]	7 047	0,33	167 758	[redacted]

1.6.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis,* PSA) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji Monte Carlo wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – 2nd order uncertainty), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – 1st order uncertainty).

Rozkłady zastosowane w PSA dla poszczególnych zmiennych modelu przedstawiono w załączniku 0.

Probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) przeprowadzono dla porównania awelumab vs. chemioterapia oraz awelumab vs. BSC w wariancie z/bez RSS. W tym celu wykonano 2 000 symulacji.

1.6.5.1. Porównanie: awelumab vs chemioterapia

Wyniki PSA dla porównania awelumab vs chemioterapia przestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia

I linia leczenia – awelumab vs chemioterapia													
Wariant		Awelumab					Chemioterapia					ICUR [PLN/QALY]	Odsetek iteracji, w których awelumab jest leczeniem kosztowo-efektywnym
		Koszty [PLN]		Koszt całkowity [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]		Koszt całkowity [PLN]	LY	QALY		
		Substancja czynna	Pozostałe				Substancja czynna	Pozostałe					
Średnia wartość wraz z odchyleniem standardowym	RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	97 ± 931	14 822 ± 630	14 919 ± 1 121	1,78 ± 0,17	1,37 ± 0,13	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	139 ± 935	14 815 ± 621	14 953 ± 1 133	1,77 ± 0,17	1,36 ± 0,13	182 876	[redacted]

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania awelumab vs. chemioterapia w postaci:

- Wykresu *incremental scatter plot* (rozrzutu różnicy kosztów i wyników zdrowotnych),
- Krzywej WTP (akceptowalności).

Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS

Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant z RSS

Rysunek 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant bez RSS

Rysunek 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant bez RSS

1.6.5.1.Porównanie: awelumab vs BSC

Wyniki PSA dla porównania awelumab vs BSC przestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC

II linia leczenia – awelumab vs BSC													
Wariant		Awelumab					BSC					ICUR [PLN/QALY]	Odsetek iteracji, w których awelumab jest leczeniem kosztowo-efektywnym
		Koszty [PLN]		Koszt całkowity [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]		Koszt całkowity [PLN]	LY	QALY		
		Substancja czynna	Pozostałe				Substancja czynna	Pozostałe					
Średnia wartość wraz z odchyleniem standardowym	RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	7 049 ± 481	7 049 ± 481	0,41 ± 0,02	0,33 ± 0,02	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	7 045 ± 475	7 047 ± 475	0,41 ± 0,02	0,33 ± 0,02	162 097	[redacted]

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania awelumab vs. chemioterapia w postaci:

- Wykresu *incremental scatter plot* (rozrzutu różnicy kosztów i wyników zdrowotnych),
- Krzywej WTP (akceptowalności).

Rysunek 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS

Rysunek 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant z RSS

Rysunek 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant bez RSS

Rysunek 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant bez RSS

1.7. Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje: awelumab oraz chemioterapię (a także BSC). Sytuacja ta jest związana z brakiem dostępności skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla. Zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla raków skóry [46] w przypadku zaawansowanej choroby (MCC) leczenie z założenia ma charakter paliatywny, a u chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii. Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza u pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego, ponieważ brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ chemioterapii na zwiększenie przeżycia całkowitego tych chorych [46]. Przeprowadzenie randomizowanej próby klinicznej, w której jedna z obserwowanych grup otrzymywałaby chemioterapię paliatywną, byłoby zatem postepowaniem wątpliwym etycznie.

Dane dotyczące przeżycia pacjentów w I linii leczenia, u których zastosowano chemioterapię pozyskano z siedmiu badań klinicznych: Cowey 2017 [6], Iyer 2016 [23], Voog 1999 [56], Satpute 2014 [47], Santamaria-Barria 2013 [46], Fields 2011 [9], Allen 2005 [2]. Założeniem, które powinno być spełnione przy łączeniu danych pochodzących z różnych prób klinicznych jest brak heterogeniczności badań źródłowych (zbliżone charakterystyki pacjentów, porównywalne raportowane punkty końcowe). Pomimo częściowo odmiennych charakterystyk chorych włączonych, krzywe przeżycia wolnego od progresji w wymienionych badaniach pozostają zbliżone (biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej przez twórców modelu globalnego analizy regresji, wyjściowe zmienne takie jak: wiek, płeć, status immunosupresji, stopień skali sprawności ECOG, stadium choroby nie wydają się być wpływowymi ani istotnymi predyktorami dla OS oraz PFS; potwierdza to również ocena wizualna poszczególnych krzywych źródłowych). Dla OS wyniki z badania Santamaria-Barria 2013 [46] wskazują na niższą przeżywalność w porównaniu z innymi próbami klinicznymi, jednak krzywa przeżycia nie jest mocno odstająca od pozostałych krzywych.

Ze względu na fakt, iż dane kliniczne dotyczące I linii leczenia awelumabem są niedojrzałe (obecnie dostępne dane z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy obejmują 39 pacjentów, przy planowanym włączeniu 112 chorych), uznano, że nie są one odpowiednie do użycia w modelu. W bieżącej analizie ekonomicznej, podobnie jak w globalnym modelu ekonomicznym, OS i PFS dla populacji otrzymującej pierwszą linię leczenia mMCC oszacowano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych (uczestniczących w pracach nad globalnym modelem), którzy wskazali wartość hazardu względnego (HR) dla OS i PFS dla porównania populacja pacjentów wcześniej nieleczonych *vs* populacja pacjentów wcześniej leczonych. Było to możliwe przy założeniu, że krzywe OS i PFS dla I linii leczenia będą posiadać taki sam kształt jak krzywe dla linii II (i kolejnych), a więc zostanie zachowana proporcjonalność hazardów.

[redacted]

Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych klinicznych oceniających skuteczność najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przerzutowym raku z komórek Merkla, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o jednakowej skuteczności BSC i chemioterapii. Jest to założenie o charakterze konserwatywnym, gdyż należy spodziewać się, że w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie BSC przeżycie wolne od progresji choroby, a także prawdopodobnie przeżycie całkowite będzie niższe, niż w przypadku chorych leczonych chemioterapią.

1.8. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania awelumabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatorów. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem awelumabu. Obliczono również, zyskane lata życia (LY). Przyjęty dożywotni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

W ramach analizy ekonomicznej porównano następujące opcje terapeutyczne:

- Populacja pacjentów otrzymujących I linię leczenia: awelumab vs chemioterapia.
- Populacja pacjentów wcześniej leczonych (otrzymujących II i kolejne linie terapii): awelumab vs najlepsze możliwe leczenie podtrzymujące (ang. Best Supportive Care, BSC).

W celu oceny opłacalności leczenia mMCC awelumabem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [43] i obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla.

Obecnie leczenie przerzutowego raka z komórek Merkla z założenia ma charakter paliatywny. Możliwe jest zastosowanie chemioterapii paliatywnej, a pozostali chorzy, którzy nie kwalifikują się do otrzymania takiego leczenia, otrzymują wyłącznie BSC (brak leczenia aktywnego). Wiele obserwacji wskazuje na chemiowrażliwość mMCC, jednak czas odpowiedzi na leczenie jest krótki (z reguły nie przekracza 8–10 miesięcy), równocześnie brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite chorych (odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%) [46]. Należy przy tym podkreślić, że w warunkach polskich większość substancji czynnych stosowanych w chemioterapii mMCC nie uzyskała wskazania refundacyjnego w tej jednostce chorobowej [42]. Zgodnie z wytycznymi leczenia mMCC, mając na uwadze obecnie dostępne opcje terapeutyczne, ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza dla pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego [46].

Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba kliniczna w populacji pacjentów z mMCC. Wyniki badania klinicznego JAVELIN Merkel 200 wskazują na skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla. W oparciu o jego rezultaty, produkt leczniczy Bavencio® zawierający substancję czynną awelumab otrzymał rejestrację w analizowanym wskazaniu (w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie).

Rezultaty otrzymane w analizie ekonomicznej wskazują, że terapia produktem Bavencio® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów z mMCC oraz podnosi jakość ich życia. W terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, w ramieniu awelumabu liczba zyskanych lat życia wynosi [redacted], podczas gdy w ramieniu chemioterapii jedynie 1,94 (wartości niezdyskontowane; przy założeniu dyskontowania powyższe wartości wyniosą odpowiednio [redacted] oraz 1,77 LY). Uwzględniając jakość życia chorych leczenie awelumabem jest związane ze zwiększeniem liczby lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do chemioterapii: [redacted] QALY vs 1,49 QALY (wartości niezdyskontowane; przy założeniu dyskontowania powyższe wartości wyniosą odpowiednio [redacted] QALY oraz 1,36 QALY).

[redacted]

W terapii pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie, na ramieniu awelumabu liczba zyskanych lat życia wynosi [redacted], podczas gdy na ramieniu BSC jedynie 0,41 (wartości niezdyskontowane; przy założeniu dyskontowania powyższe wartości wyniosą odpowiednio [redacted] oraz 0,41 LY). Uwzględniając jakość życia chorych leczenie awelumabem jest związane ze zwiększeniem liczby lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do BSC: [redacted] QALY vs 0,33 QALY (wartości niezdyskontowane; przy założeniu dyskontowania powyższe wartości wyniosą odpowiednio [redacted] QALY oraz 0,33 QALY).

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników. Znaczącą zmianę wartości współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego zaobserwowano jedynie w przypadku:

- Skrócenia horyzontu czasowego analizy do 5 oraz 10 lat (należy pamiętać, że w takiej sytuacji oszacowania nie obejmują wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem mMCC, gdyż horyzont nie jest dożywotni; dotyczy to przede wszystkim ramienia interwencji, na którym przeżycie całkowite ulega istotnej poprawie w stosunku do ramion komparatorów),
- Przyjęcia alternatywnych krzywych przeżycia dla PFS na ramieniu awelumabu (krzywe parametryczne wykładnicza, log-logistyczna, log-normalna oraz Weibulla; ponieważ analiza danych z krzywej Kaplana-Meiera dla PFS dowiodła, że wykres log-skumulowanego hazardu wskazuje na brak monotoniczności funkcji hazardu, modele parametryczne nie były rozpatrywane w analizie jako scenariusze mogące stanowić podstawę dla oszacowań w wariancie podstawowym),
- Przyjęcia alternatywnych krzywych *time on treatment* (ToT) na ramieniu awelumabu (krzywe parametryczne Gompertza, log-logistyczna, log-normalna; krzywa Gompertza charakteryzuje się wypłaszczeniem w dłuższym okresie czasu, co wiąże się z zawyżeniem odsetka pacjentów otrzymujących awelumab – pozostaje on na stałym poziomie od 5 roku od rozpoczęcia leczenia [redacted]. Krzywe log-logistyczna i log-normalna również znacząco zawyżają odsetek pacjentów leczonych produktem Bavencio®: [redacted]; por. Rysunek 13; kalkulacje przeprowadzone w oparciu o omawiane krzywe charakteryzują się zatem niską wiarygodnością w porównaniu do rozkładu przyjętego w analizie podstawowej).

Analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie alternatywnych wartości parametrów wejściowych modelu związanych z kosztami i zużyciem zasobów w warunkach polskich, nie spowodowało istotnych zmian w stosunku do wyników analizy podstawowej (koszty opieki paliatywnej, liczba cykli i koszt podania chemioterapii, koszty i zużycie zasobów dla BSC, monitorowanie w grupie pacjentów bez progresji choroby, którzy zakończyli leczenie, odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z rezultatami analizy deterministycznej. Dla obu rozpatrywanych porównań otrzymano niewielki wzrost wartości uśrednionego probabilistycznego współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej. Rozkład wyników uzyskanych dla poszczególnych iteracji wskazuje na ich stabilność zarówno dla wariantu z instrumentem dzielenia ryzyka, jak i bez RSS. Terapia produktem Bavencio® dla każdej z iteracji związana jest z lepszym efektem zdrowotnym w porównaniu z komparatorem. [redacted] Ze względu na fakt, iż leczenie

komparatorami związane jest z bardzo niskim kosztami bądź ogranicza się wyłącznie do najlepszego leczenia wspomagającego (brak kosztów substancji czynnych oraz leczenia działań niepożądanych), we wszystkich iteracjach awelumab pozostaje opcją bardziej kosztowną. [redacted]

Model decyzyjny wykorzystany w analizie ekonomicznej umożliwia także uzyskanie wyników dla porównań awelumab vs chemioterapia w II (i kolejnych) linii leczenia mMCC oraz awelumab vs BSC w I linii leczenia mMCC. W bieżącej analizie, w ramach scenariusza dodatkowego zaprezentowano wyniki dla porównania z chemioterapią stosowaną w II linii, mając na uwadze, że istnieją doniesienia, iż nieliczni pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie, mogą otrzymywać w kolejnym rzucie chemioterapię [36]. [redacted]

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia awelumabem w populacji dorosłych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Odnaleziona publikacja Bullement 2019 [4] opisuje wyniki uzyskane z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego dla produktu Bavencio® dla Wielkiej Brytanii. Raportowane wartości współczynnika ICUR, wynoszące 34 113 GBP/QALY dla porównania awelumab vs chemioterapia w I linii leczenia oraz 40 158 GBP/QALY dla porównania awelumab vs BSC w II linii leczenia [redacted] Przy porównywaniu wyników dwóch analiz ekonomicznych należy jednak pamiętać o przyjętych odmiennych wartościach parametrów wejściowych, takich jak koszty jednostkowe i zużycie zasobów, dodatkowo, w analizie Bullement 2019 [4] w wariancie podstawowym przyjęto wartości użyteczności przy zastosowaniu metody czas-do-wystąpienia-zgonu (ang. *time-to-death*), rozpatrywanej w bieżącej analizie jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Wnioski końcowe

Awelumab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla, o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami, które mają charakter paliatywny, terapia produktem Bavencio® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia.

2.ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategia wyszukiwania użyteczności

2.1.1.Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("Merkle Tumors" OR "Tumors, Merkle" OR "Merkel Cell Tumor" OR "Tumor, Merkel Cell" OR "Merkel Cell Cancer" OR "Cancer, Merkel Cell" OR "Cell Cancer, Merkel" OR "Merkel Cell Carcinoma")	3 716
#2	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	26 967
#3	**#2 and #3**	**2**

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("Merkle Tumors") OR ("Tumors, Merkle") OR ("Merkel Cell Tumor") OR ("Tumor, Merkel Cell") OR ("Merkel Cell Cancer") OR ("Cancer, Merkel Cell") OR ("Cell Cancer, Merkel") OR ("Merkel Cell Carcinoma")	57
#2	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	10 526
#3	**#1 AND #2**	**2**

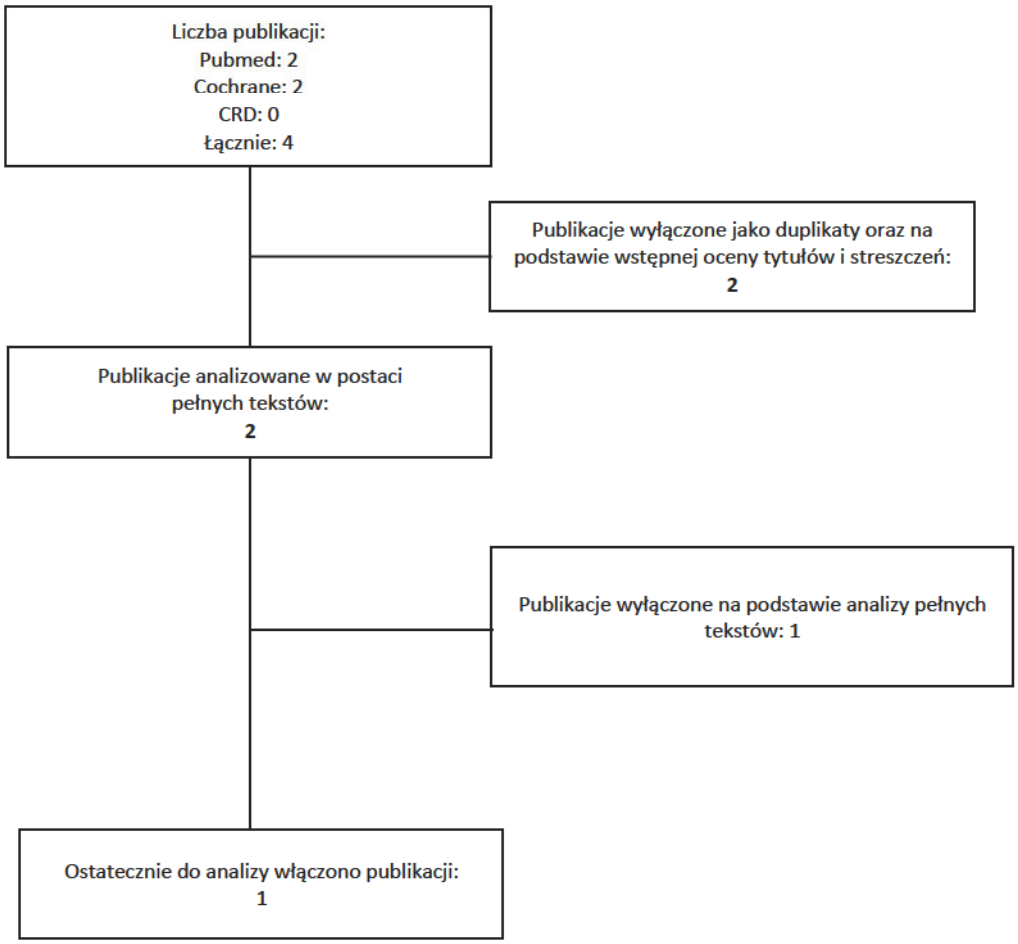
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("Merkle Tumors") OR ("Tumors, Merkle") OR ("Merkel Cell Tumor") OR ("Tumor, Merkel Cell") OR ("Merkel Cell Cancer") OR ("Cancer, Merkel Cell") OR ("Cell Cancer, Merkel") OR ("Merkel Cell Carcinoma")	1 596
#2	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	6
#3	**#1 AND #2**	**0**

2.1.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.1.3. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Tabela 45. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu

Źródło	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wartości użyteczności
***Kaufman* 2017 [26]**	Określenie związku pomiędzy odpowiedzią guza a jakością życia zależną od zdrowia (HRQoL) u pacjentów z mMCC leczonych awelumabem.	Wykorzystano dane z badania jednoramiennego II fazy JAVELIN Merkel 200, w którym wzięło udział 88 pacjentów.	EQ-5D	• stan *wolny od progresji* określony dla US - 0,8024 oraz dla UK - 0,8269 • stan *progresja* określony dla US - 0,7352 oraz dla UK - 0,7415

2.2.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

2.2.1.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Bavencio®.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 29.01.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	((merkel AND cell AND carcinoma)) OR (merkel AND cell AND cancer)) OR (merkel AND cell AND tumour)) OR 'merkel cell carcinoma') OR merkel cell carcinoma) OR (tumors, AND merkle)) OR (merkle AND tumors)) OR "Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]))	4 146
#2	((avelumab OR bavencio)) OR "avelumab" [Supplementary Concept])	224
#3	#1 OR #2	56

Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 29.01.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(avelumab OR bavencio)	91

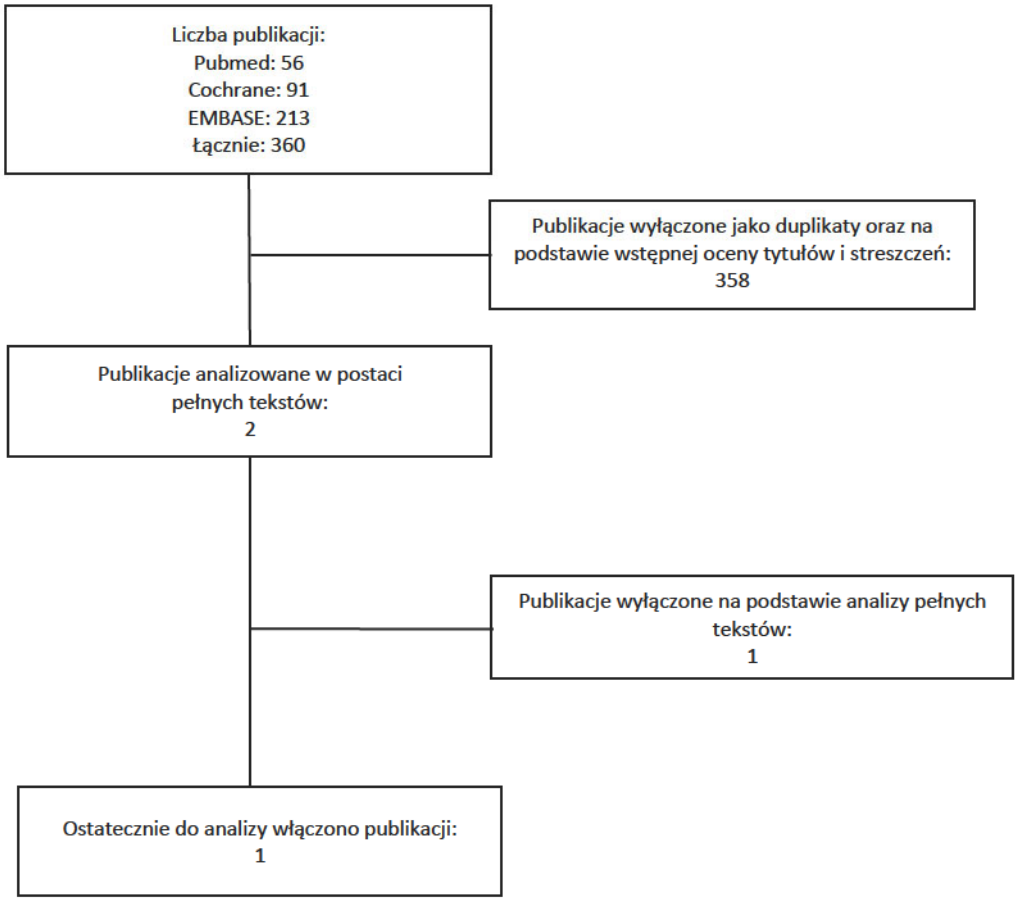
Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (wyszukiwanie zakończone 13.03.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	'avelumab'/exp	1 190
#2	'avelumab'/exp OR avelumab OR bavencio	1 227
#3	'merkel cell'/exp	1 098
#5	'merkel cell carcinoma'/exp OR (merkel AND cell AND carcinoma) OR (merkel AND cell AND cancer) OR (merkel AND cell AND tumour) OR 'merkel cell carcinoma' OR (tumors, AND merkle) OR (merkle AND tumors	5 945
#6	#2 AND #4	213

2.2.2.Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2.3. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 49. Analiza ekonomiczna włączona do przeglądu

	***Bullement* 2019 [4]**
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC)
Porównywane technologie medyczne	awelumab vs standardowa terapia („*standard of care*").
Rodzaj analizy	kosztów-efektywności (CEA)
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „*Partitioned-survival model*"
Perspektywa	Publiczna Służba Zdrowia Wielkiej Brytanii („*UK National Health Service*").
Horyzont	40 lat
Wyniki analizy podstawowej	**Pacjenci wcześniej nieleczeni:** Chemioterapia vs. awelumab Koszt=£78 395, LY=3,74, QALY=2,30, ICER=£34 113 Standardowa opieka vs. awelumab Koszt=£80 646, LY=3,74, QALY=2,29, ICER = £35 274 Najlepsza opieka wspomagająca vs. awelumab

	***Bullement* 2019 [4]**
	Koszt=£80 764, LY=3,74, QALY=2,29, ICER = £35 335 **Pacjenci wcześniej leczeni:** Chemioterapia vs. awelumab Koszt=£77 292, LY=3,56, QALY=2,02, ICER= £38 205 Standardowa opieka vs. awelumab Koszt=£78 981, LY=3,56, QALY=2,02, ICER = £39 178 Najlepsza opieka wspomagająca vs. awelumab Koszt=£80 669, LY=3,56, QALY=2,01, ICER = £40 158
Wnioski z analizy	Wyniki wskazują, iż awelumab prawdopodobnie jest kosztowo efektywną opcją leczenia dla pacjentów z mMCC w Wielkiej Brytanii.

2.3.Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS

Tabela 50. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [32, 13, 14, 15, 16, 17, 18]

Rok	Dane GUS za miesiące	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych Kategoria: Zdrowie
2012	1-12	103,2
2013	1-12	101,8
2014	1-12	100,2
2015	1-12	101,9
2016	1-12	99,2
2017	1-12	101,2
2018	1-12	102,0

2.4. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

W modelu istnieje możliwość uwzględnienia rocznego prawdopodobieństwa zgonu wśród osób dorosłych w Polsce (populacja ogólna) [11], przeliczonego na cykl. Uwzględnienie prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej pozwala na potwierdzenie, iż długoletnie ekstrapolacje w zakresie przeżycia są spójne z oczekiwanym przeżyciem osób bez przerzutowego MCC.

Tabela 51. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski z rozróżnieniem na wiek i płeć [11]								
Wiek	**Mężczyzna**	**Kobieta**	**Wiek**	**Mężczyzna**	**Kobieta**	**Wiek**	**Mężczyzna**	**Kobieta**
18	0,0006	0,0002	**46**	0,0044	0,0016	**74**	0,0440	0,0223
19	0,0007	0,0003	**47**	0,0049	0,0018	**75**	0,0477	0,0246
20	0,0008	0,0003	**48**	0,0054	0,0020	**76**	0,0517	0,0274
21	0,0009	0,0003	**49**	0,0060	0,0022	**77**	0,0564	0,0307
22	0,0009	0,0002	**50**	0,0066	0,0025	**78**	0,0615	0,0345
23	0,0009	0,0002	**51**	0,0072	0,0027	**79**	0,0672	0,0390
24	0,0009	0,0002	**52**	0,0080	0,0030	**80**	0,0733	0,0442
25	0,0010	0,0002	**53**	0,0088	0,0033	**81**	0,0800	0,0501
26	0,0010	0,0003	**54**	0,0096	0,0037	**82**	0,0871	0,0566
27	0,0011	0,0003	**55**	0,0106	0,0041	**83**	0,0947	0,0638
28	0,0011	0,0003	**56**	0,0116	0,0045	**84**	0,1028	0,0717
29	0,0011	0,0003	**57**	0,0127	0,0050	**85**	0,1114	0,0803
30	0,0012	0,0003	**58**	0,0139	0,0055	**86**	0,1204	0,0896
31	0,0013	0,0004	**59**	0,0151	0,0061	**87**	0,1300	0,0995
32	0,0014	0,0004	**60**	0,0164	0,0067	**88**	0,1402	0,1102
33	0,0015	0,0004	**61**	0,0178	0,0073	**89**	0,1512	0,1216
34	0,0015	0,0005	**62**	0,0192	0,0080	**90**	0,1627	0,1339
35	0,0017	0,0005	**63**	0,0207	0,0088	**91**	0,1753	0,1471
36	0,0018	0,0006	**64**	0,0223	0,0096	**92**	0,1885	0,1612
37	0,0019	0,0006	**65**	0,0239	0,0105	**93**	0,2025	0,1762
38	0,0021	0,0007	**66**	0,0257	0,0114	**94**	0,2172	0,1921
39	0,0023	0,0008	**67**	0,0274	0,0124	**95**	0,2327	0,2089
40	0,0025	0,0008	**68**	0,0293	0,0135	**96**	0,2489	0,2267
41	0,0027	0,0009	**69**	0,0312	0,0146	**97**	0,2658	0,2453
42	0,0030	0,0011	**70**	0,0333	0,0159	**98**	0,2833	0,2647
43	0,0033	0,0012	**71**	0,0356	0,0172	**99**	0,3016	0,2850
44	0,0036	0,0013	**72**	0,0381	0,0187	**100**	0,3205	0,3061
45	0,0040	0,0015	**73**	0,0409	0,0204			

2.5.Parametry użyte w modelu

Tabela 52. Zestawienie parametrów użytych w modelu

Parametr	Wartość podstawowa	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności	
				Min / LCI	Max / UCI
Parametry podstawowe					
Stopa dyskontowa, koszty	5%	-	Testowane w analizie deterministycznej	0%	-
Stopa dyskontowa, QALY	3,5%	-	Testowane w analizie deterministycznej	0%	-
Stopa dyskontowa, LY	3,5%	-	Testowane w analizie deterministycznej	0%	-
Długość cyklu w modelu	1 tydzień	-	Nie zmienia się	-	-
Horyzont czasowy analizy	40 lat	-	Testowane w analizie deterministycznej	5	40
Wiek pacjenta	69,3 lat	-	Testowane w analizie deterministycznej	-	69,7 lat
Masa ciała pacjenta	78,50 kg	-	Testowane w analizie deterministycznej	-	83,09 kg
Odsetek mężczyzn	79%	-	Testowane w analizie deterministycznej	74%	-
Parametry związane z przeżyciem i progresją					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HR BSC vs. chemioterapia: OS	1	-	Nie zmienia się	-	-
HR BSC vs. chemioterapia: PFS	1	-	Nie zmienia się	-	-
Dawkowanie (współczynnik *Relative Dose Intensity*)					
RDI – awelumab	0,95	-	Testowane w analizie deterministycznej	-	-
RDI – chemioterapia	0,67	-	Testowane w analizie deterministycznej	-	-
Użyteczności					
Użyteczność dla awelumabu: stan bez progresji choroby	0,83	0,02	Beta	0,78	0,87
Użyteczność dla awelumabu: stan po progresji choroby	0,74	0,03	Beta	0,69	0,79
Użyteczność dla chemioterapii: stan bez progresji choroby	0,83	0,02	Beta	0,78	0,87
Użyteczność dla chemioterapii: stan po progresji choroby	0,74	0,03	Beta	0,69	0,79
Użyteczność dla BSC: stan bez progresji choroby	0,83	0,02	Beta	0,78	0,87
Użyteczność dla BSC: stan po progresji choroby	0,74	0,03	Beta	0,69	0,79
Użyteczność: > 100 dni do zgonu	0,77	0,02	Testowane w analizie deterministycznej	0,73	0,81

Parametr	Wartość podstawowa	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności	
				Min / LCI	Max / UCI
Użyteczność: 30-100 dni do zgonu	-0,02	0,03	Testowane w analizie deterministycznej	0,00	0,11
Użyteczność: < 30 dni do zgonu	-0,07	0,03	Testowane w analizie deterministycznej	0,02	0,14
Koszt podania leków					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	1 676,00 PLN	-	Testowane w analizie deterministycznej		3 353,00 PLN
BSC	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Koszty monitorowania					
Wizyta lekarza ogólnego	65,00 PLN	-	Nie zmienia się		
EKG	121,00 PLN	-	Nie zmienia się		
Tomografia komputerowa (TK)	481,00 PLN	-	Nie zmienia się		
Rezonans magnetyczny (MRI)	1 050,00 PLN	-	Nie zmienia się		
Radioterapia	2 812,00 PLN	281,20 PLN	Normalny	2 261 PLN	3 363PLN
Opieka paliatywna	4 775,57 PLN	477,56 PLN	Normalny	3 840 PLN	5 712 PLN
Monitorowanie – zużycie zasobów					
Monitorowanie – zużycie zasobów	W zależności od ramienia i stanu modelu	-	Testowane w analizie deterministycznej	-	-
Koszty leków					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Karboplatyna	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Etopozyd IV	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Paklitaksel	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Cisplatyna	0,51 PLN (z RSS) / 0,75 PLN (bez RSS)	-	Nie zmienia się	-	-
Cyklofosfamid	0,06 PLN(z RSS) / 0,06 PLN (bez RSS)	-	Nie zmienia się	-	-
Doksorubicyna	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Winkristyna	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
BSC	0,00 PLN	-	Nie zmienia się	-	-
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych					
Anemia	439,40 PLN	43,94 PLN	Normalny	353 PLN	526 PLN
Zmęczenie	0,00 PLN	0,00 PLN	Normalny	0 PLN	0 PLN

Parametr	Wartość podstawowa	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności	
				Min / LCI	Max / UCI
Gorączka neutropeniczna	33,26 PLN	3,33 PLN	Normalny	27 PLN	40 PLN
Niski poziom hemoglobiny	439,40 PLN	43,94 PLN	Normalny	353 PLN	526 PLN
Hiponatremia	1 525,97 PLN	152,60 PLN	Normalny	1 227 PLN	1 825 PLN
Leukopenia	1 312,95 PLN	131,29 PLN	Normalny	1 056 PLN	1 570 PLN
Limfopenia	0,00 PLN	0,00 PLN	Normalny	0 PLN	0 PLN
Ból mięśni	45,41 PLN	4,54 PLN	Normalny	37 PLN	54 PLN
Nudności/wymioty	719,98 PLN	72,00 PLN	Normalny	579 PLN	861 PLN
Neutropenia	1 246,24 PLN	124,62 PLN	Normalny	1 002 PLN	1 491 PLN
Niski poziom płytek krwi	1 291,63 PLN	129,16 PLN	Normalny	1 038 PLN	1 545 PLN
Neuropatia czuciowa	256,48 PLN	25,65 PLN	Normalny	206 PLN	307 PLN
Trombocytopenia	1 291,63 PLN	129,16 PLN	Normalny	1 038 PLN	1 545 PLN
Wypadanie włosów	0,00 PLN	0,00 PLN	Normalny	0 PLN	0 PLN
Wartość spadku użyteczności wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych					
Anemia	-0,09	0,02	Beta	-0,05	-0,13
Duszność	-0,05	0,01	Beta	-0,03	-0,08
Zmęczenie	-0,07	0,02	Beta	-0,04	-0,11
Gorączka neutropeniczna	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Niski poziom hemoglobiny	-0,08	0,02	Beta	-0,05	-0,11
Hiponatremia	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Infekcje	-0,12	0,01	Beta	-0,10	-0,14
Leukopenia	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Limfopenia	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Ból mięśni	-0,05	0,02	Beta	-0,02	-0,08
Nudności/wymioty	-0,05	0,02	Beta	-0,02	-0,08
Neutropenia	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Niski poziom płytek krwi	-0,09	0,02	Beta	-0,06	-0,12
Neuropatia czuciowa	-0,23	0,02	Beta	-0,18	-0,27
Trombocytopenia	-0,11	0,01	Beta	-0,09	-0,13
Wypadanie włosów	-0,04	0,01	Beta	-0,02	-0,08
Czas trwania zdarzeń niepożądanych					
Anemia	21,0 dni	2,1 dni	Normalny	16,9	25,1
Zmęczenie	21,0 dni	2,1 dni	Normalny	16,9	25,1
Gorączka neutropeniczna	4,0 dni	0,4 dni	Normalny	3,2	4,9

Parametr	Wartość podstawowa	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności	
				Min / LCI	Max / UCI
Niski poziom hemoglobiny	21,0 dni	2,1 dni	Normalny	16,9	25,1
Hiponatremia	1,9 dni	0,19 dni	Normalny	1,5	2,3
Leukopenia	1,9 dni	0,19 dni	Normalny	1,5	2,3
Limfopenia	1,9 dni	0,19 dni	Normalny	1,5	2,3
Ból mięśni	7,2 dni	0,72 dni	Normalny	5,8	8,6
Nudności/wymioty	3,0 dni	0,3 dni	Normalny	2,4	3,6
Neutropenia	1,9 dni	0,19 dni	Normalny	1,5	2,3
Niski poziom płytek krwi	1,9 dni	0,19 dni	Normalny	1,5	2,3
Neuropatia czuciowa	35,3 dni	3,53 dni	Normalny	28,4	42,2
Trombocytopenia	23,8 dni	2,38 dni	Normalny	19,1	28,5
Wypadanie włosów	21,0 dni	2,1 dni	Normalny	16,9	25,1

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	20	20
[redacted]	[redacted]	5

2. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	Lekki przyrost 1-2 przypadki rocznie

3. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	20
[redacted]	5

[redacted]

1. [redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	1) karboplatyna+etopozyd (i.v.) 2) cisplatyna+etopozyd (i.v.) 3) karboplatyna+paklitaksel (i.v.) 4) cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna (i.v.)	4 cykle
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2. [redacted]

[redacted]	Chemioterapia	80%
[redacted]	Chemioterapia nie jest komparatorem	[redacted]

3. [redacted]

[redacted]	[redacted]	1-dniowa
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	Zależy od schematu leczenia
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	Kontrola co 3-4 miesiące
	[redacted]	TK
[redacted]	[redacted]	każdy chory z BSC może być hospitalizowany (krwawienie, infekcja etc)
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

3.PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol. 2005; 23(10):2300-9.
3. Becker JC, Lorenz E, Haas G, et al. Evaluation of Real World Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma (MCC) Following Second Line Chemotherapy. AnnOncol. 2016; 26((Suppl 3) Abstract#2602).
4. Bullement A. i wsp., Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma, PharmacoEconomics -2019
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bavencio®.
6. Cowey CL, Mahnke L and Espirito J. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol. (2017) 13(19), 1699–1710.
7. ETTINGER, D. S., FINKELSTEIN, D. M., ABELOFF, M. D., SKEEL, R. T., STOTT, P. B., FRONTIERA, M. S. & BONOMI, P. D. 1992. Justification for evaluating new anticancer drugs in selected untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study. J Natl Cancer Inst, 84, 1077-84.
8. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. Ann Surg. 2011; 254(3):465-73.
9. Flaherty K, Lee S, Zhao F i wsp. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. J Clin Oncol, 31, 373-9. 2013.
10. Gervais, R. Le Caer, H. Monnet, I. Falchero, L. Baize, N. Olivero, G. Thomas, P. Berard, H. Auliac, J. B. Chouaid, C. Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie, Team Second-line oral chemotherapy (lomustine, cyclophosphamide, etoposide) versus intravenous therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine) in patients with relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study of GFPC 0501. Clinical Lung Cancer. 2015 (16)2:100-5.
11. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2017. Dostep online: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html data dostępu 20.02.2019 r.
12. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2012 roku. Warszawa. Data dostępu 22.02.2019.
13. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 roku. Warszawa. Data dostępu 22.02.2019.
14. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Warszawa. Data dostępu 22.02.2019.
15. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. Dostęp online: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html, data dostępu 22.02.2019.
16. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf, data dostępu 22.00.2019.
17. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf, data dostępu 22.02.2019.
18. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp online: data dostępu 22.02.2019.
19. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). Praca niepublikowana. Kraków 2019.
20. HealthQuest (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Warszawa. Wrzesień 2016. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AW/020_AW_3_OT-4351-2_Opdivo_rak_pluca_2017.03.29.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]
21. HTA Consulting (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wersja 2.0. Kraków – grudzień 2016. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AE.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_pl.pdf [dostęp:25.02.2019]

22. Instytut Arcana (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skory lub błon śluzowych w stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza ekonomiczna. Kraków, styczeń 2018 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]

23. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016; 5(9):2294–301.

24. Katalog ryczałtów. Załącznik 2 do Zarządzenia nr 007/2019/DGL z dnia 23 stycznia 2019 r.

25. Katalog świadczeń. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 23 stycznia 2019 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

26. Kaufman H. L., I wsp. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma, Future Oncol., 2017

27. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. LancetOncol. 2016; 17(10):1374-85.

28. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/, data dostępu 01.03.2019.

29. Konsultacje eksperckie w zakresie polskich danych epidemiologicznych oraz polskiej praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Luty 2019.

30. MAHTA Sp z o.o. (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Noqturina® (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 27 lutego 2018 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/017/AW/17_AW_OT_4330_1_2018_Noqturina_AE_1.1.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]

31. MAHTA Sp z o.o. (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 25 kwietnia 2018 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_2_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]

32. MAHTA Sp z o.o. (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 22 września 2015r. Dostęp online http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_AE_16.10.2015.pdf [data dostępu: 05.03.2019 r.]

33. MCILLMURRAY, M. B., BIBBY, R. J., TAYLOR, B. E., ORMEROD, L. P., EDGE, J. R., WOLSTENHOLME, R. J., WILLEY, R. F., O'REILLY, J. F., HORSFIELD, N., JOHNSON, C. E. & ET AL. 1989. Etoposide compared with the combination of vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of small cell lung cancer. Thorax, 44, 215-9.

34. NAFEES, B., STAFFORD, M., GAVRIEL, S., BHALLA, S. & WATKINS, J. 2008. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes, 6, 84.

35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2019 Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/, data dostępu 19.02.2019.

36. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Avelumab for treating metastatic merkel cell carcinoma [ID1102]. 2017.

37. NCCN Clinicl Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2019 – August 31, 2018.

38. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx, data dostępu 05.03.2019.

39. NICE TA 306 - Manufacturer Submission - Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma

40. NICE TA 391 - Manufacturer Submission - Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel

41. NICE TA 403 - Manufacturer Submission - Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

43. OSSA, D. F., BRIGGS, A., MCINTOSH, E., COWELL, W., LITTLEWOOD, T. & SCULPHER, M. 2007. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. Pharmacoeconomics, 25, 223-37.

44. Projekt programu lekowego Leczenie raka z komórek merkla awelumabem (ICD -10 C44). Dokument udostępniony przez Wnioskodawcę.

45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

46. Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D et al. Skin carcinomas. Oncol Clin Pract 2018; 14: 129–147.

47. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. Ann Surg Oncol. 2013; 20(4):1365-73.

48. Satpute S, Ammakkanavar NR and Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. American Society of Clinical Oncology 2014J Clin Oncol 32:5s: Abstract No: 9049. 2014.

49. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). Praca niepublikowana. Kraków 2019.

50. Socinski, M. A. Smit, E. F. Lorigan, P. Konduri, K. Reck, M. Szczesna, A. Blakely, J. Serwatowski, P. Karaseva, N. A. Ciuleanu, T. Jassem, J. Dediu, M. Hong, S. Visseren-Grul, C. Hanauske, A. R. Obasaju, C. K. Guba, S. C. Thatcher, N. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009. 27: 4787-4792.

51. South East London Cancer Network, Carboplatin Etoposide IV therapy.

52. South East London Cancer Network, Paclitaxel and Carboplatin in NSCLC (Non-small cell lung cancer).

53. [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). Praca niepublikowana. Kraków 2019.

54. Sun, Y. Cheng, Y. Hao, X. Wang, J. Hu, C. Han, B. Liu, X. Zhang, L. Wan, H. Xia, Z. Liu, Y. Li, W. Hou, M. Zhang, H. Xiu, Q. Zhu, Y. Feng, J. Qin, S. Luo, X. Randomized phase III trial of amrubicin/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line treatment for extensive small-cell lung cancer. 2016 BMC Cancer 16 (1):265.

55. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. Curr Oncol. 2013; 20(2):e90-e106.

56. TOLLEY, K., GOAD, C., YI, Y., MAROUDAS, P., HAIDERALI, A. & THOMPSON, G. 2013. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ, 14, 749-59.

57. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)

58. Voog E, Biron P, Martin JP and Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer. 1999; 85(12):2589-95.

59. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, data dostępu 15.02.2019.

60. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, Dostęp online: http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html; data dostępu: 31.10.2018.

61. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

62. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna z dnia 31.07.2018

63. Załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 22/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15.03.2018 DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

64. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z dnia 18.01.2019 r.

65. Załącznik nr 1n do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z dnia 18.01.2019 r.

66. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

67. Załącznik nr 4 do Zarządzenia nr 134/2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

68. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z dnia 28.12.2018 r.

4.SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ... 15
Tabela 2. Dopasowanie krzywych PFS: wielomiany sklejone ... 17
Tabela 3. Dopasowanie krzywych OS: wielomiany sklejone ... 18
Tabela 4. Publikacje wykorzystane przy szacowaniu skuteczności chemioterapii (w I linii leczenia mMCC) ... 19
Tabela 5. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia OS i PFS: chemioterapia (I linia leczenia) ... 23
Tabela 6. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia OS i PFS: chemioterapia (I linia leczenia) ... 25
Tabela 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe ... 26
Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) ... 27
Tabela 9. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) ... 28
Tabela 10. Wartości kryteriów AIC i BIC dla parametrycznych krzywych przeżycia ToT (awelumab) ... 29
Tabela 11. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii ... 30
Tabela 12. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy ... 31
Tabela 13. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią z perspektywy NFZ ... 32
Tabela 14. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego ... 32
Tabela 15. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego ... 33
Tabela 16. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – koszty jednostkowe ... 34
Tabela 17. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – zużycie zasobów ... 34
Tabela 18. Koszt radioterapii paliatywnej ... 35
Tabela 19. Kalkulacja kosztu radioterapii na cykl modelu ... 35
Tabela 20. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ... 35
Tabela 21. Koszt opieki paliatywnej ... 36
Tabela 22. Wartości użyteczności w analizie ekonomicznej ... 38
Tabela 23. Użyteczność oszacowana metodą czas-do-zgonu: wyniki analizy regresji i wartości użyteczności stanu zdrowia ... 38
Tabela 24. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE ... 38
Tabela 25. Zestawienie kosztów; awelumab vs. chemioterapia ... 41
Tabela 26. Zestawienie kosztów: awelumab vs. BSC ... 41
Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: awelumab vs. chemioterapia ... 41
Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: awelumab vs. BSC ... 42
Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia – wariant z RSS ... 43
Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia – wariant bez RSS ... 43
Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. BSC – wariant z RSS ... 44
Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. BSC – wariant bez RSS ... 44
Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia w II linii leczenia – wariant z RSS ... 45
Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej: awelumab vs. chemioterapia w II linii leczenia – wariant bez RSS ... 45
Tabela 35. Scenariusze rozpatrywane w deterministycznej analizie wrażliwości ... 45
Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs chemioterapia, wariant z RSS ... 47
Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs chemioterapia, wariant bez RSS ... 50
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs BSC, wariant z RSS ... 52

Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: awelumab vs BSC, wariant bez RSS 54

Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia 58

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC 61

Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.) 68

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.) 68

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 20.02.2019 r.) 68

Tabela 45. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu 69

Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 29.01.2019 r.) 70

Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 29.01.2019 r.) 70

Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (wyszukiwanie zakończone 13.03.2019 r.) 70

Tabela 49. Analiza ekonomiczna włączona do przeglądu 71

Tabela 50. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [32, 13, 14, 15, 16, 17, 18] 73

Tabela 51. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej 74

Tabela 52. Zestawienie parametrów użytych w modelu 75

5.SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego 13

Rysunek 2. Krzywe OS i PFS (badanie JAVELIN Merkel 200 grupa A - pacjenci wcześniej leczeni) 16

Rysunek 3. Krzywe PFS dopasowane do danych Kaplana-Meiera z badanie JAVELIN Merkel 200 grupa A z wykorzystaniem wielomianów sklejonych 17

Rysunek 4. Krzywe OS dopasowane do danych Kaplana-Meiera z badania JAVELIN Merkel 200 grupa A z wykorzystaniem wielomianów sklejonych 18

Rysunek 5. Krzywe PFS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 20

Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla danych połączonych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 21

Rysunek 7. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla PFS: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 21

Rysunek 8. Krzywe OS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 22

Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla danych połączonych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 22

Rysunek 10. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla OS: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni) 23

Rysunek 11. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla PFS: chemioterapia (pacjenci wcześniej leczeni) 24

Rysunek 12. Dopasowane do danych połączonych krzywe parametryczne dla OS: chemioterapia (pacjenci wcześniej leczeni) 25

Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ToT (awelumab) 29

Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS 59

Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant z RSS 59

Rysunek 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant bez RSS 60

Rysunek 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant bez RSS 60

Rysunek 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS 62

Rysunek 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant z RSS 62

Rysunek 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, rozrzut różnicy kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant bez RSS 63

Rysunek 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II linii leczenia, krzywa akceptowalności, wariant bez RSS 63

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności 69

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 71