

Analiza wpływu na system
ochrony zdrowia refundacji
produktu leczniczego
Bavencio[®] (awelumab)
w leczeniu dorosłych
pacjentów z przerzutowym
rakiem z komórek Merkla
(mMCC)

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

Kraków, marzec 2019

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY	7
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO BAVENCIO®	7
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO BAVENCIO®	7
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.4.1. Perspektywa	8
1.4.2. Horyzont czasowy	8
1.4.3. Źródła danych	9
1.4.4. Porównywane scenariusze	9
1.4.5. Dyskontowanie	9
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	9
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	10
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	10
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
1.6. UDZIAŁY W RYNKU	13
1.6.1. Scenariusz „istniejący”	13
1.6.2. Scenariusz „nowy”	14
1.7. KOSZTY	15
1.7.1. Koszt produktu leczniczego Bavencio®	15
1.7.2. Koszty chemioterapii	16
1.7.3. Koszt BSC	18
1.7.4. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem awelumabu i chemioterapii	18
1.7.5. Koszty monitorowania leczenia z udziałem porównywanych terapii	19
1.7.6. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	21
1.8. PROPONOWANY INSTRUMENT DZIELENIA RYZYKA	21
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	21
1.9.1. Zużycie zasobów	21
1.9.2. Analiza podstawowa	22
1.9.3. Analiza wrażliwości	26
1.9.4. Wariant dodatkowy: chemioterapia stosowana w II (i kolejnych) linii leczenia	28
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	29
1.11. OGRANICZENIA I Dyskusja	29
1.12. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	29
2. ZAŁĄCZNIK	31
2.1. KONSULTACJE EKSPERCKIE W ZAKRESIE PRAKTYKI KLINICZNEJ LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM Z KOMÓREK MERKLA	31
3. PIŚMIENNICTWO	33
4. SPIS TABEL	35

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

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

EKSPERCI KLINICZNI

Miejsce pracy / Zakres merytoryczny konsultacji

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best Standard Care</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MCC	rak z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i>)
mMCC	przerutowy rak z komórek Merkla (ang. <i>metastatic Merkel cell carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego **Bavencio® (awelumab)** w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) w ramach wnioskowanego programu Lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C 44)”.

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy **Bavencio®** stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy **Bavencio®** będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

Populacja docelowa w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu Lekowego.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty leków (tj. produktu leczniczego **Bavencio®** oraz schematów chemioterapii), koszty związane z ich podaniem i monitorowaniem leczenia, koszty BSC, koszty radioterapii paliatywnej, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel® 2013*.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz Rozporządzeniem 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 [26].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W pierwszym roku refundacji produktu leczniczego **Bavencio®** w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla w ramach programu lekowego terapię awelumabem rozpocznie [REDACTED]

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego **Bavencio®** we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego wiąże się z następującymi wydatkami płatnika publicznego:

- Wariant bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka: **4,08 mln PLN** w I roku refundacji i **5,82mln PLN** w II roku refundacji.

Wnioski końcowe

Obecnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla leczenie ma charakter paliatywny. Pomimo obserwowanej chemiowrażliwości mMCC, czas trwania odpowiedzi na leczenie nie przekracza jednego roku, a odsetki przeżycia całkowitego w dłuższym okresie czasu pozostają bardzo niskie (<20%).

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w populacji chorych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla jest produkt leczniczy Bavencio® zawierający substancję czynną awelumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1, pierwszy lek zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. W jednoramiennym badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego MCC, rezultaty wskazują na wystąpienie szybkiej i utrzymującej się w czasie odpowiedzi na leczenie. W grupie leczonych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii systemowej roczny odsetek przeżycia całkowitego osiągnął 50%.

Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych, dostęp do leczenia z udziałem produktu leczniczego Bavencio® w Polsce nie jest aktualnie możliwy. Związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja awelumabu w ramach proponowanego programu lekowego stanowi dla pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla szansę na dostęp do jedynej skutecznej terapii zarejestrowanej w leczeniu mMCC.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *metastatic Merkel cell carcinoma*, mMCC) w ramach wnioskowanego programu Lekowego „Leczenia raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10: C44)” [22].

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio®.

Tabela 1. 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
EAN	04054839462153
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>metastatic Merkel cell carcinoma</i> , mMCC)
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹	
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Bavencio® ²
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego ³ .
Instrument dzielenia ryzyka (RSS) ¹	Wnioskowany (zobacz rozdział 1.8)

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio®.

² Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Bavencio® przedstawiono w rozdziale 1.3.

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [31] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

1.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Bavencio®

Awelumab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [20]). Awelumab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [31] z uwagi na fakt, że aktualnie nie jest refundowany lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Nie istnieje ponadto program lekowy dotyczący rozważanej w niniejszej analizie jednostki chorobowej (przerzutowy rak z komórek Merkla). W związku z powyższym

wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bavencio® w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Bavencio® we wnioskowanej prezentacji (opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę koncentratu 200 mg/10 ml) stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

1.4. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji dostępnego w ramach programu lekowego produktu leczniczego Bavencio® w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC).

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [26] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który został dołączony do wniosku refundacyjnego – jest to globalny model decyzyjny wykorzystany w analizie ekonomicznej [29], do którego dołączono arkusz zawierający kalkulacje wyników analizy wpływu na budżet.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi, a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

1.4.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na to, iż substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [1].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Przyjęty horyzont jest zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (art. 11 ust. 3 Ustawy o refundacji [31]).

1.4.3. Źródła danych

W opracowaniu korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Polskie dane epidemiologiczne uzyskano w ramach konsultacji przeprowadzonych z [REDACTED] [13]. Ze względu na ultrazadki charakter choroby [REDACTED] – szacunki tego specjalisty są najbardziej wiarygodnymi danymi dla estymacji liczby pacjentów z mMCC w Polsce. Przeprowadzono również alternatywne oszacowania populacyjne oparte na danych epidemiologicznych z dostępnych publikacji naukowych. Dane dotyczące kosztów jednostkowych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [20], Zarządzeń Prezesa NFZ [37], komunikatów DGL NFZ [12] oraz analiz ekonomicznych odnalezionych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT [2].

Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.4.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Bavencio® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Bavencio® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

1.4.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.5. Oszacowanie populacji

W niniejszym podrozdziale przedstawiono oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Zapadalność na raka z komórek Merkla jest niska. Ocena się ją na 0,23 przypadki na 100 tys. mieszkańców, w tym w podziale na rasę białą: 0,23-0,32/100 tys./rok, czarną: 0,01/100 tys./rok [14, 6, 27]. W przeglądzie literatury Narayanan i wsp. [15] odnotowano, że częstość występowania MCC (na 100 000 osób rocznie) jest najwyższa w Australii (0,82-1,60), następnie w Stanach Zjednoczonych (0,6), Holandii (0,35), Szwecji (0,18-0,33), Finlandii (0,24-0,25), Hiszpanii (0,28), Danii (0,22), Szkocji Południowo-Wschodniej (0,133) i Francji (0,13). W ramach projektu RARECARE [24], którego celem było opracowanie użytkowej definicji i listy „nowotworów rzadkich” oraz oszacowanie skali problemów związanych z występowaniem rzadkich nowotworów w Europie, w oparciu o zebrane dane, rak z komórek Merkla uznano za rzadki (przyjęto zapadalność <6/100 000). Szczegółowe dane, wyselekcjonowane z zestawienia rzadkich nowotworów [23], pokazano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zapadalność na MCC, w latach 1995-2002 w Europie (RARECARE) [23]

Rak	Zapadalność	Liczba przypadków
MCC	0,12	972

Na podstawie danych z badania *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* stwierdzono, że zachorowalność na MCC w Stanach Zjednoczonych wyniosła 0,24/100 000. Wskaźnik zachorowalności Hodgsona wzrósł 3-krotnie z 0,15/100 000 w 1986 r. do 0,44/100 000 w 2001 r. ze stałą tendencją wzrostową równą około 8%. Tendencja wzrostowa utrzymuje się nadal [14, 27, 25, 15].

Mimo wzrostu MCC jest nadal nowotworem rzadko występującym, a prezentowane w piśmiennictwie grupy chorych zazwyczaj nie przekraczają kilku – do kilkunastu, rzadko kilkudziesięciu chorych [19]. Nie zidentyfikowano danych literaturowych prezentujących chorobowość w populacji pacjentów z rakiem z komórek Merkla.

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bavencio® [3] oceniana technologia wskazana jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cel carcinoma, MCC*).

Liczbę dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla wyznaczono w oparciu o opinię eksperta klinicznego – [REDACTED] – [REDACTED] [13]. Oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla

Populacja	Liczba pacjentów/rok	
	III stadium zaawansowania wg AJCC	IV stadium zaawansowania wg AJCC
Pacjenci otrzymujący I linię leczenia	■	■
Pacjenci otrzymujący II i kolejne linie leczenia	■	■

Zgodnie z danymi literaturowymi zachorowalność na MCC cechuje się stałą tendencją wzrostową wynoszącą około 8% [25]. Biorąc to pod uwagę w poniższej tabeli przedstawiono liczebność omawianej populacji w stanie aktualnym, a także w I i II roku refundacji.

Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok
Populacja dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla*	■	■	■

* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [22] produkt leczniczy Bavencio® będzie stosowany w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla.

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu Lekowego [22], które przedstawiono poniżej. Kryteria kwalifikacji muszą 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]

W celu precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, czyli liczebności chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla awelumabu [22], zwrócono się z prośbą do eksperta klinicznego [13]. Według opinii [REDACTED], [REDACTED] (szczegóły zamieszczono w załączniku 2.1), liczba pacjentów z rakiem z komórek Merkla spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia w projektowanym programie Lekowym, w warunkach polskich, w horyzoncie jednego roku wynosi [REDACTED]

Tabela 5. Populacja docelowa pacjentów wskazana we wniosku

Parametr	Stan obecny	I rok refundacji	II rok refundacji
Populacja docelowa*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite

Biorąc pod uwagę bardzo szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego, oszacowanie populacji docelowej przeprowadzone w oparciu o opinię eksperta klinicznego stanowi najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych. Również ze względu na ultrazadki charakter choroby

W analizie przeprowadzono także dodatkowe, alternatywne oszacowanie populacji docelowej, na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych. Wykorzystane wartości wraz ze źródłami danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Źródła danych epidemiologicznych wykorzystane do oszacowania populacji docelowej

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Liczba ludności Polski	38 422 346 (30.06.2017) 38 413 139 (30.06.2018)	-	-	[8, 9]
Zapadalność na MCC (na 100 tys.)	0,23	0,12	0,32	[23, 25, 27]
% pacjentów z odległymi przerzutami	35% (wartość średnia z zakresu podanego w publikacji źródłowej)	18%	52%	[21]
% pacjentów, u których zdiagnozowano przerzutowego MCC	8,5% (wartość średnia z zakresu podanego w publikacji źródłowej)	5%	12%	[11]
% pacjentów leczonych w II linii		-	-	Opinia eksperta [13]
% pacjentów kwalifikujących się do PL		-	-	Opinia eksperta [13]

Na podstawie wyżej wymienionych parametrów oszacowano wielkość populacji docelowej w wariacie podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym. Zgodnie z literaturą medyczną przerzuty odległe w MCC najczęściej występują w ciągu pierwszych dwóch lat od diagnozy choroby [21]. Zgodnie z powyższym jako bazę dla obliczeń liczby pacjentów z odległymi przerzutami mMCC przyjęto średnią liczbę ludności Polski z dwóch ostatnich lat (2017 i 2018), natomiast liczbę pacjentów nowo zdiagnozowanych z mMCC oszacowano w oparciu o wielkość populacji ogólnej w ostatnim roku (2018). W ten sposób uzyskano wielkość populacji z przerzutowym mMCC. Następnie do uzyskanej liczby należało dodać pacjentów otrzymujących leczenie w II linii

Końcowym etapem oszacowań była kalkulacja liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (w stosunku do liczby pacjentów z mMCC) – wartość ta również została obliczona przyjmując analogiczny odsetek jak wynikający z odpowiedzi eksperta. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej – dane epidemiologiczne

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba ludności Polski	38 413 139	38 413 139	38 413 139
Zapadalność na MCC (na 100 tys.)	88	46	123
Wielkość populacji z przerzutowym mMCC	38	11	79
• W tym liczba pacjentów z odległymi przerzutami	31	8	64
• W tym liczba pacjentów, u których zdiagnozowano przerzutowego MCC	8	2	15
Wielkość populacji z przerzutowym mMCC z uwzględnieniem pacjentów leczonych w II linii			
Wielkość populacji docelowej			

Uzyskane oszacowanie oparte na danych epidemiologicznych w wariancie podstawowym jest zbieżne ze wskazaniem eksperta klinicznego. Wpływ na wyniki oszacowań przyjętych w wariancie minimalnym i maksymalnym testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Bavencio® nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego w Polsce. Wobec tego liczba pacjentów stosujących obecnie ww. produkt jest równa 0.

Tabela 8. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0

1.6. Udziały w rynku

1.6.1. Scenariusz „istniejący”

Produkt leczniczy Bavencio® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W celu wyznaczenia liczby pacjentów z populacji docelowej przyjęto, iż będą oni leczeni zgodnie z aktualną praktyką kliniczną (chemioterapia lub BSC w I linii oraz BSC w II linii).

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „istniejącym” oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami.

Tabela 9. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”

Linia leczenia	Interwencja	Liczba pacjentów*			Udziały w rynku [%]		
		Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”		Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”	
			I rok	II rok		I rok	II rok
I linia leczenia	Bavencio®	■	■	■	■	■	■
	Chemioterapia**	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■	■	■

Linia leczenia	Interwencja	Liczba pacjentów*			Udziały w rynku [%]		
		Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”		Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”	
			I rok	II rok		I rok	II rok
II linia leczenia	Bavencio®	■	■	■	■	■	■
	Chemioterapia**	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■	■	■

* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite

**W ramach chemioterapii w polskiej praktyce klinicznej stosuje się cztery schematy: karboplatyna+etopozyd, cisplatyna+etopozyd, karboplatyna+paklitaksel, cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna. W analizie przyjęto, iż udział w rynku w ramach chemioterapii każdego z ww. schematów jest równy 25%

1.6.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Bavencio® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem z komórek Merkla. Biorąc pod uwagę opinię eksperta [REDAKTOWANE]

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „nowym” oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami.

Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Linia leczenia	Sposób leczenia	Zużycie zasobów (liczba pacjentów*)		Udziały w rynku [%]	
		Scenariusz „nowy”			
		I rok	II rok	I rok	II rok
I linia leczenia	Bavencio®	■	■	■	■
	Chemioterapia**	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■
II linia leczenia	Bavencio®	■	■	■	■
	Chemioterapia**	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■

* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite, natomiast obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym przeprowadzone były bez zaokrągleń

**W ramach chemioterapii w polskiej praktyce klinicznej stosuje się cztery schematy: karboplatyna+etopozyd, cisplatyna+etopozyd, karboplatyna+paklitaksel, cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna. W analizie przyjęto, iż udział w rynku w ramach chemioterapii każdego z ww. schematów jest równy 25%

1.7. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych awelumabu i komparatorów;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty BSC;
- koszty radioterapii paliatywnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

1.7.1. Koszt produktu leczniczego Bavencio®

W scenariuszu nowym przyjęto, iż produkt leczniczy Bavencio® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową (patrz rozdział 1.3).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) uwzględnionych w scenariuszu „nowym” niniejszej analizy.

Tabela 11. Koszt produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) – scenariusz „nowy”

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]	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu? ²	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]	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego ⁴ .
Kwota refundacji NFZ [PLN]	██████████
Instrument dzielenia ryzyka ¹	Wnioskowany (zobacz rozdział 1.8)

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) [32].

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [31] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

W celu wyznaczenia uwzględnionego w scenariuszu „nowym” kosztu jednostkowego terapii z udziałem awelumabu (produkt leczniczy Bavencio®) przypadającego na pacjenta z populacji docelowej posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi w powyższej tabeli kosztami produktu leczniczego Bavencio®;
- Dawkowaniem awelumabu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bavencio® [3] (10 mg / kg masy ciała);
- Średnią masę ciała pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania JAVELIN Merkel 200 [11], 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 [11].

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu terapii awelumabem wykorzystanego w scenariuszu „nowym” analizy podstawowej. Szczegółowe obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 12. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) – scenariusz „nowy”

Parametr	Wartość	Źródło danych/komentarz
Droga podania leku	infuzja dożylna	ChPL Bavencio®[3]
Zalecana dawka/terapia	10 mg/kg/ mc.	ChPL Bavencio®[3]
Średnia masa ciała pacjenta	78,50 kg	JAVELIN Merkel 200 [11]
Średnie zużycie awelumabu / pacjenta / dawkę	785,0 mg	-
RDI	95,43%	JAVELIN Merkel 200 [11]
Koszt jednostkowy awelumabu	z RSS	Wyznaczono w oparciu o cenę hurtową brutto (z/bez RSS)/opakowanie produktu leczniczego Bavencio® (patrz Tabela 11) oraz zawartość opakowania jednostkowego (200 mg awelumabu)
	bez RSS	
Koszt terapii awelumabem / pacjent / podanie	z RSS	-
	bez RSS	

1.7.2. Koszty chemioterapii

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [13] 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.),
- cisplatiną (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 cisplatiną oraz cyklofosfamid są objęte refundacją w rozpoznaniu ICD-10: C44 [20]. W związku z tym w analizie 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 substancję czynną (cisplatyna oraz cyklofosfamid) w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [20] oraz rzeczywiste koszty jednostkowe uzyskane z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-listopad 2018 rok [12].

Tabela 13. 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
	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 ważne koszty jednostkowe (za 1 mg) cisplatyny oraz cyklofosfamidu.

Tabela 14. 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 załączniku 2.1) [13] 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 [11]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt rzeczywisty każdego schematu chemioterapii/cykl oraz średni koszt rzeczywisty ważony udziałami w rynku chemioterapii/cykl.

Tabela 15. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią z perspektywy NFZ

	Substancja	Dawka	Liczba infuzji/cykl modelu***	Koszt z Obwieszczenia /rzeczywisty za mg [PLN]****	Udziały w rynku	Koszt z Obwieszczenia /rzeczywisty schematu/cykl [PLN]	Koszt z Obwieszczenia /rzeczywisty chemioterapii /cykl [PLN]	Źródła danych dotyczące dawkowania
Schemat 1	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	0	25%	0,00		[28]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m ²	1	0				
Schemat 2	Cisplatyna (i.v.)	80 mg/m ²	0,33	0,75/0,51	25%	38,94/26,45		[30]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m ²	1	0				
Schemat 3	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	0	25%	0,00	12,72/10,43 *****	[4]
	Paklitaksel (i.v.)*	225 mg/m ²	0,33	0				
Schemat 4	Cyklofosfamid (i.v.)	1 000 mg/m ²	0,33	0,06/0,06	25%	37,37/38,14		[5]
	Doksorubicyna (i.v.)*	50 mg/m ²	0,33	0				
	Winkrystyna (i.v.)*	1,4 mg/m ²	0,33	0				

*substancja nie występuje na liście leków refundowanych we wskazaniu C44 w katalogu chemioterapii [20])

**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 przedstawiono jako wartości zaokrąglone do dwóch miejsc 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

1.7.3. Koszt 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.

1.7.4. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem awelumabu i chemioterapii

Leczenie awelumabem będzie prowadzone w ramach wnioskowanego programu [22]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego [3] zalecaną dawkę produktu leczniczego Bavencio® podaje się dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń - leczenie szpitalne - programy lekowe* [10].

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 [17]). W analizie założono dla rozpatrywanej grupy pacjentów koszt Świadczenia specjalistycznego 3-go typu [34] 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 [34]). Dla grupy pacjentów po progresji choroby założono, że monitorowanie chorych, którzy wcześniej otrzymywali awelumab oraz chemioterapię jest takie samo jak dla BSC.

Tabela 18. 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		65,00 PLN	Obejmuje co najmniej 3 procedury z listy W1 [36].	[34]
5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121 pkt		121,00 PLN	Obejmuje co najmniej jedną procedurę z listy W3 [36]	[34]
5.03.00.00000116 Badania tomografii komputerowej	481 pkt	1,00 PLN/pkt	481,00 PLN	Badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	[35]
5.03.00.00000123 Badania rezonansu magnetycznego	1 050 pkt		1 050,00 PLN	Badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	[35]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet posłużono się globalnym modelem decyzyjnym, wykorzystanym w analizie ekonomicznej [29]. W tabeli poniżej przedstawiono zużycie zasobów związane z monitorowaniem leczenia w podziale na stany wykorzystanego modelu.

Tabela 19. 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

1.7.6. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W niniejszej analizie oprócz wymienionych w poprzednich podrozdziałach kosztów uwzględniono również następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty radioterapii paliatywnej;
- koszty opieki paliatywnej.

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet posłużono się globalnym modelem decyzyjnym, wykorzystanym w analizie ekonomicznej [29], dlatego oszacowania wymienionych powyżej kategorii kosztów oraz użyte źródła danych są zbieżne z analizą ekonomiczną i zostały przedstawione w analizie ekonomicznej [29].

1.8. 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 [31].



1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci:

- Liczby zrefundowanych mg awelumabu,
- Liczby zużytych fiolek produktu leczniczego Bavencio®:
 - Oszacowanych w oparciu o średnią wagę ciała pacjentów z badania JAVELIN Merkel część A (populacja europejska), zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów (przyjętą również w analizie ekonomicznej [29]),
 - Oszacowanych w oparciu o procentowy rozkład liczby fiolek przypadających na dawkę leku z badania JAVELIN Merkel część A (populacja europejska) na podstawie modelu ekonomicznego, przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rozkład procentowy liczby fiolek przypadających na podanie produktu leczniczego Bavencio®

Liczba fiolek na podanie	Liczba zużytych mg	Odsetek pacjentów z badania JAVELIN Merkel część A (populacja europejska)
1	200	█
2	400	█
3	600	█
4	800	█

Liczba fiolek na podanie	Liczba zużytych mg	Odsetek pacjentów z badania JAVELIN Merkel część A (populacja europejska)
5	1000	█
6	1200	█
7	1400	█
8	1600	█
9	1800	█
10	2000	█

Liczba zużytych fiolek produktu leczniczego Bavencio® na podanie leku, wyznaczona w oparciu o średnią wagę ciała pacjentów wynosi 4, natomiast oszacowana na podstawie procentowego rozkładu liczby fiolek przypadających na jedną dawkę leku jest równa █. Całkowitą liczbę zużytych miligramów oraz fiolek oszacowano zgodnie z wykorzystanym w bieżącej analizie globalnym modelem ekonomicznym, biorąc pod uwagę przebieg krzywych przeżycia dla awelumabu (*time-on-treatment* (ToT) i *progression-free survival* (PFS)), na podstawie których obliczono odsetek pacjentów otrzymujących awelumab w kolejnych dwutygodniowych interwałach.

Wyniki kalkulacji zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 21. Zużycie zasobów – wyniki analizy

Liczba fiolek na podanie	I rok	II rok
Liczba zrefundowanych mg produktu leczniczego Bavencio®	█	█
Liczba zużytych fiolek produktu leczniczego Bavencio®		
zgodnie ze średnią masą ciała pacjentów	█	█
zgodnie z rozkładem procentowym liczby fiolek na podanie	█	█

1.9.2. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wydatków związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z rakiem z komórek Merkla w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Bavencio®. Wyniki zaprezentowano z i bez uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS), dodatkowo przedstawiając je również w rozbiu na I i II (oraz kolejne) linie leczenia (osobno).

Tabela 22. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla I i II linii leczenia – wyniki analizy podstawowej

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®							
Całkowite koszty związane z chemioterapią	200 997	213 057	255 747	42 611	51 149	-170 445	-204 598
Całkowite koszty związane z BSC	44 075	46 719	52 785	16 840	21 215	-29 879	-31 570
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)							
Bez uwzględnienia RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®	-	0	0	4 277 052	6 055 084	4 277 052	6 055 084
Całkowite koszty związane z chemioterapią	201 394	213 481	256 195	42 696	51 239	-170 785	-204 956
Całkowite koszty związane z BSC	44 075	46 719	52 785	16 840	21 215	-29 879	-31 570
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	245 472	260 200	308 980	4 336 589	6 127 538	4 076 388	5 818 558

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego w przypadku I i II linii leczenia spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy [redacted] braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [redacted] 4,08 mln PLN w I roku refundacji i [redacted] 5,82 mln PLN w II roku refundacji.

Tabela 23. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla I linii leczenia– wyniki analizy podstawowej

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®							
Całkowite koszty związane z chemioterapią	200 997	213 057	255 747	42 611	51 149	-170 445	-204 598
Całkowite koszty związane z BSC	8 840	9 371	13 322	9 371	13 322	0	0

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)							
Bez uwzględnienia RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®	-	0	0	3 325 823	4 708 674	3 325 823	4 708 674
Całkowite koszty związane z chemioterapią	201 397	213 481	256 195	42 696	51 239	-170 785	-204 956
Całkowite koszty związane z BSC	8 840	9 371	13 322	9 371	13 322	0	0
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	210 237	222 852	269 517	3 377 890	4 773 236	3 155 039	4 503 718

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego w przypadku tylko I linii leczenia spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy [redacted] braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka o [redacted] 3,16 mln PLN w I roku refundacji i [redacted] 4,50 mln PLN w II roku refundacji.

Tabela 24. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla II (oraz kolejne) linii leczenia – wyniki analizy podstawowej

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®							
Całkowite koszty związane z chemioterapią	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite koszty związane z BSC	35 235	37 349	39 463	7 470	7 893	-29 879	-31 570
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)							
Bez uwzględnienia RSS							
Produkt leczniczy Bavencio®							
Całkowite koszty związane z Bavencio®	-	0	0	951 228	1 346 410	951 228	1 346 410
Całkowite koszty związane z chemioterapią	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite koszty związane z BSC	35 235	37 349	39 463	7 470	7 893	-29 879	-31 570

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Stan aktualny	37 349	39 463	958 698	1 354 303	921 349	1 314 840
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	35 235					

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bavencio® w ramach programu lekowego w przypadku tylko II linii (oraz kolejnych) leczenia spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy [redacted] braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka o [redacted] 921 tys. PLN w I roku refundacji [redacted] 1,31 mln PLN w II roku refundacji.

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ – wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	260 200	308 980	4 336 589	6 127 538	4 076 388	5 818 558
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	78 994	104 060	1 316 535	2 031 192	1 237 541	1 927 132
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	491 597	570 659	8 193 129	11 358 480	7 701 532	10 787 821
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	255 291	298 519	4 254 766	5 934 733	3 999 475	5 636 214
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	265 110	319 442	4 418 411	6 320 343	4 153 301	6 000 901

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	239 074	285 703	3 864 742	5 460 873	3 625 668	5 175 170
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	281 327	332 257	4 808 435	6 794 204	4 527 108	6 461 946
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	260 200	308 980	4 529 744	6 401 183	4 269 544	6 092 203

1.9.4. Wariant dodatkowy: chemioterapia stosowana w II (i kolejnych) linii leczenia

W analizie wpływu na budżet aktualną praktykę kliniczną w warunkach polskich przyjęto na podstawie wskazań eksperta klinicznego. Przeprowadzono również symulacje wyników analizy dla wariantu dodatkowego, w którym założono, że chemioterapia jest stosowana w leczeniu II i kolejnych linii, przy czym udziały w rynku przyjęto zgodnie z dokumentem NICE [16]:

- 95% BSC,
- 5% chemioterapia.

Wyniki scenariusza dodatkowego zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ – wyniki wariantu dodatkowego

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	260 021	308 695	4 289 791	6 061 280	4 029 770	5 752 585

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływ na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [22] u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Bavencio® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

1.11. Ograniczenia i dyskusja

Konieczność przeprowadzenia oszacowań populacji docelowej, w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego stanowi pewnego rodzaju ograniczenie analizy, jednakże ze względu na ultrazadki charakter wnioskowanego wskazania, [REDACTED]

Biorąc pod uwagę bardzo szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, oszacowanie populacji docelowej przeprowadzone w oparciu o opinię eksperta klinicznego stanowi najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych. W analizie przeprowadzono także dodatkowe, alternatywne oszacowanie populacji docelowej, na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych. Uzyskane wyniki w wariancie podstawowym są zbieżne ze wskazaniem eksperta klinicznego. Rezultaty analizy wpływu na budżet należy traktować jako wiarygodne.

Dodatkowe wydatki dla budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Bavencio® są niezbędne, aby zapewnić chorym dostęp do pierwszego i jedyne leku zarejestrowanego we wnioskowanym wskazaniu, posiadającego udowodnioną skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Obecnie potrzeby pacjentów z populacji docelowej z przerzutowym rakiem z komórek Merkla pozostają niezaspokojone, a praktyka kliniczna leczenia mMCC ma charakter wyłącznie paliatywny.

1.12. Wyniki i wnioski końcowe

Szacowane zmiany wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z refundacji produktu leczniczego Bavencio® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	4 076 388	5 818 558

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Bavencio® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla w ramach programu lekowego wiąże się z wydatkami Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi przy [REDACTED] braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] 4,08 mln PLN w I roku refundacji i [REDACTED] 5,82 mln PLN w II roku refundacji.

Obecnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla leczenie ma charakter paliatywny. Pomimo obserwowanej chemiowrażliwości mMCC, czas trwania odpowiedzi na leczenie nie przekracza jednego roku, a odsetki przeżycia całkowitego w dłuższym okresie czasu pozostają bardzo niskie (<20%).

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w populacji chorych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla jest produkt leczniczy Bavencio® zawierający substancję czynną awelumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1, pierwszy lek zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. W jednoramiennym badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego MCC, wyniki wskazują na wystąpienie szybkiej i utrzymującej się w czasie odpowiedzi na leczenie. W grupie leczonych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii systemowej roczny odsetek przeżycia całkowitego osiągnął 50%.

Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych dostęp do leczenia z udziałem produktu leczniczego Bavencio® w Polsce nie jest aktualnie możliwy. Związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja awelumabu w ramach proponowanego programu lekowego stanowi dla pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla szansę na dostęp do jedynej skutecznej terapii zarejestrowanej w leczeniu mMCC.

2. ZAŁĄCZNIK

2.1.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	20	20
[Redacted]	1	5

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	20
[Redacted]	[Redacted]	5

[Redacted text block]

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. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bavencio®.
4. Dimitroulis, J. Rapti, A. Stathopoulos, G. P. Rigatos, S. Stathopoulos, J. Koutantos, J. Athanasiadis, A. Tsikritsaki, K. Karaindros, D. Katis, K. Antoniou, D. Toubis, M. Giamboudakis, P. Comparison of cisplatin-paclitaxel combination versus cisplatin-etoposide in patients with small-cell lung cancer: a Phase III study. *Oncology Reports*. 2008;20(4): 879-84.
5. Ettinger, D. S., Finkelstein, D. M., Abelloff, M. D., Skeeel, 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.
6. Głombiowska M, et al., Rak z komórek Merkla, ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie, *Journal of Oncology*, 2010, 60 (6):554-559
7. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). Praca niepublikowana. Kraków 2019.
8. GUS. Stan i struktura ludności. Stan w dniu 31 czerwca 2017 roku.
9. GUS. Stan i struktura ludności. Stan w dniu 31 czerwca 2018 roku.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_pl.pdf [dostęp:25.02.2019]
10. 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 leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe
11. 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. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10):1374-85.
12. 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 [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>] (ostatni dostęp 01.03.2019)
13. Konsultacje eksperckie w zakresie polskich danych epidemiologicznych oraz polskiej praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Luty 2019.
14. Markiewicz J, et al, Rak z komórek Merkla, *OncoReview* 2014; 3(15): 121-125
15. Narayanan S, et al., Burden of Merkel Cell Carcinoma: A Targeted Literature Review, *Mathews Journal of Cancer Science*, 2017, 2(1):011
16. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Avelumab for treating metastatic merkel cell carcinoma [ID1102]. 2017.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2019 – August 31, 2018.
18. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 05.03.2019
19. Nicolaidou E, Postępy w patogenezie i leczeniu raka z komórek Merkla: ostatnio odkryty wirus, nowy międzynarodowy konsensus dotyczący oceny stanu zaawansowania choroby oraz nowe kody diagnostyczne, *Dermatologia po Dyplomie* 2012;3(3):46-5
20. 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.
21. Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos T., Merkel cell cancer of the skin, *Annals of Oncology* 17: 1489–1495, 2006.
22. Projekt programu lekowego LECZENIE RAKA Z KOMÓREK MERKLA AWELUMABEM. Dokument udostępniony przez Wnioskodawcę.
23. RARECARE List Excel spreadsheet, <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp> [dostęp: 14.02.2019 r.]
24. RARECARE, <http://www.rarecare.eu/default.asp> [dostęp: 14.02.2019 r.]
25. Rogowska M, et al., Rak z komorek Merkla – analiza 13 przypadków, *Journal of Oncology*, 2010, 60 (6): 527-531
26. 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.
27. Rutkowski P, et al., Skin carcinomas, *Oncol Clin Pract*, 2018; 14: 129–147
28. South East London Cancer Network, Carboplatin Etoposide IV therapy.
29. ██████████ Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (MCC), Praca niepublikowana, Kraków 2019.
30. 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.

31. 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.).
32. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [data dostępu 15.02.2019].
33. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 134/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Katalog grup.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Zarządzenia Prezesa NFZ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/>

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio® (awelumab).....	7
Tabela 2. Zapadalność na MCC, w latach 1995-2002 w Europie (RARECARE) [23]	10
Tabela 3. Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla	10
Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	10
Tabela 5. Populacja docelowa pacjentów wskazana we wniosku	11
Tabela 6. Źródła danych epidemiologicznych wykorzystane do oszacowania populacji docelowej.....	12
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej – dane epidemiologiczne	12
Tabela 8. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	13
Tabela 9. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”	13
Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	14
Tabela 11. Koszt produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) – scenariusz „nowy”	15
Tabela 12. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) – scenariusz „nowy”	16
Tabela 13. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii	17
Tabela 14. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy	17
Tabela 15. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią z perspektywy NFZ.....	18
Tabela 16. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem awelumabem w ramach programu lekowego.....	19
Tabela 17. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem chemioterapią	19
Tabela 18. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – koszty jednostkowe	20
Tabela 19. Świadczenia wykonywane w ramach monitorowania leczenia – zużycie zasobów.....	20
Tabela 20. Rozkład procentowy liczby fiolek przypadających na podanie produktu leczniczego Bavencio®	21
Tabela 21. Zużycie zasobów – wyniki analizy	22
Tabela 22. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla I i II linii leczenia – wyniki analizy podstawowej.....	23
Tabela 23. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla I linii leczenia– wyniki analizy podstawowej	23
Tabela 24. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ dla II (oraz kolejne) linii leczenia– wyniki analizy podstawowej.....	24
Tabela 25. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ – wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS... ..	26
Tabela 26. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ – wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS27	27
Tabela 27. Wpływ refundacji produktu leczniczego Bavencio® na budżet NFZ – wyniki wariantu dodatkowego	28
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków	29