

Analiza Ekonomiczna

Bavencio[®] (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 października 2021 r.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory.....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Bavencio oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
4.1 Metodyka.....	21
4.1.1 Cel	21
4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
4.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
4.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
4.1.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	22
4.2 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	25
5 Metodyka analizy ekonomicznej	29
5.1 Strategia analityczna.....	29
5.2 Technika analityczna.....	30
5.3 Perspektywa analizy.....	31
5.4 Horyzont czasowy	31
5.5 Długość cyklu modelu	32
5.6 Dyskontowanie	32
5.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	32
6 Parametry kliniczne modelu	34
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	34
6.2 Analiza przeżycia.....	35

6.2.1	Przeżycie całkowite (OS).....	36
6.2.1.1	Populacja ITT.....	36
6.2.1.2	39
6.2.1.3	42
6.2.2	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)	44
6.2.2.1	Analiza czasu do progresji w ocenie niezależnej komisji (BICR)	46
6.2.2.2	Analiza wrażliwości - czas do progresji w ocenie badacza	50
6.3	Czas do zakończenia leczenia (TTD).....	54
6.4	Zdarzenia niepożądane	59
7	Użyteczności stanów zdrowia.....	60
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	61
7.1.1	Cel	61
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	61
7.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	65
8	Analiza kosztów	68
8.1	Koszty ocenianych interwencji.....	68
8.2	Koszty podania leków	69
8.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii podtrzymującej.....	70
8.4	Pozostałe koszty monitorowania leczenia	71
8.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	72
8.6	Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby.....	74
8.7	Koszty opieki końca życia	77
9	Walidacja modelu.....	78
9.1	Walidacja wewnętrzna modelu	78
9.2	Walidacja konwergencji.....	79
9.3	Walidacja zewnętrzna.....	79
10	Zestawienie parametrów modelu	80
10.1	Analiza podstawowa.....	80
10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	82
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	84
11	Wyniki analizy podstawowej	86

11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	86
11.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	90
11.3	Wyniki analizy progowej.....	91
12	Wyniki analizy wrażliwości	93
12.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	93
12.1.1	Kierunkowa analiza wrażliwości	94
12.1.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	94
12.1.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	97
12.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	99
12.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	99
12.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	103
12.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	105
12.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	105
12.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	107
13	Ograniczenia analizy.....	111
14	Dyskusja	114
15	Wnioski końcowe	117
16	Załączniki.....	119
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	119
16.2	Proponowany program lekowy	120
16.3	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2020 124	
16.4	Śmiertelność w populacji ogólnej.....	124
	Spis Tabel	128
	Spis Wykresów	131
	Piśmiennictwo.....	132

Wykaz skrótów

1L	pierwsza linia chemioterapii
2L	druga linia chemioterapii
ADP	analiza problemu decyzyjnego
AE	analiza ekonomiczna
Aes	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWE	Awelumab
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	powierzchnia ciała
BSC	postępowanie standardowe, bez aktywnego leczenia (z ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D	Kwestionariusz Euro - Quality of Life Questionnaire
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRC	niezależny zespół oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
mUC	rak urotelialny w stopniu IV zaawansowania (z ang. <i>urothelial carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	punkt procentowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PC	paklitaksel / karboplatyna
PCB	paklitaksel / karboplatyna / bewacyzumab
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PEG	doksorubicyna pegylowana
PF-LYS	dodatkowe przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Life-Year Saved</i>)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLD	dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>patient-level data</i>)
PPS	czas przeżycia po progresji choroby (z ang. <i>Post-Progression Survival</i>)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PSM	model podzielonego przeżycia
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QA-PFY	lata życia bez progresji choroby skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Progression-Free Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWD	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real World Data</i>)
RWE	dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real World Evidence</i>)

SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SG	metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TK	tomografia komputerowa
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time-trade off</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Bavencio (awelumab), stosowanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie Merck Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio, 1 fiol. a 10 ml (20 mg/ml, 200 mg), w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA przez firmę *Evidera*, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 tydzień.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Bavencio 2021*), wykorzystując schemat

PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, w stanie bez progresji (odpowiedź całkowita lub częściowa, lub choroba stabilna) po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH-Pt). Populacja wnioskowana jest zgodna z populacją badania rejestracyjnego dla awelumabu (*JAVELIN Bladder 100, Powles 2020*).

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie awelumabu (produkt leczniczy Bavencio) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC), którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (schemat AWE + BSC). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu nie jest dostępna żadna opcja terapeutyczna z wyjątkiem leczenia objawowego (BSC). Pacjenci, którzy planowo zakończyli chemioterapię pierwszej linii, i u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby, pozostają na obserwacji, ale nie otrzymują aktywnego leczenia kolejnej linii. Zatem komparatorem (C) dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej jest wyłącznie standardowe postępowanie/leczenie objawowe (BSC, z ang. *Best Supportive Care*).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia pacjenta.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia awelumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *JAVELIN Bladder 100* (główna publikacja *Powles 2020*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Bavencio (*AKL Bavencio 2021*).

Zgodnie z badaniem *JAVELIN Bladder 100*, awelumab w rozpatrywanym wskazaniu w populacji ogólnej powoduje wydłużenie czasu do progresji choroby (HR = 0,62 [95% CI: 0,52 - 0,75]) i tym samym odsuwa w czasie konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia, a także istotnie wydłuża przeżycie całkowite chorych z rakiem urotelialnym (HR = 0,69 [95% CI: 0,56 - 0,86]).

Na podstawie danych z badania *JAVELIN Bladder 100* dla populacji ITT, dostępnych dla okresu obserwacji (mediana 19 mies. w przypadku przeżycia całkowitego), autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przeprowadzili ekstrakcję wyników PFS, OS oraz czasu do przerwania leczenia na dożywotni horyzont czasowy, dla obu porównywanych interwencji (AWE + BSC oraz BSC). W przypadku przeżycia całkowitego w wariancie podstawowym przyjęto model log-normalny dla obu porównywanych interwencji, natomiast dla przeżycia bez progresji choroby przyjęto model złożony: model Gompertza dla przedziału do 8 tygodni obserwacji, a następnie model Weibulla (AWE + BSC) lub model log-normalny (BSC).

████████████████████
 ████████████████████
 ████████████████████
 ████████████████████

████████████████████
 ████████████████████
 ████████████████████

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 20 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *JAVELIN Bladder 100*, będącym głównym źródłem danych dla niniejszej analizy, średnia wieku pacjentów wyniosła ██████████, co oznacza, że pacjenci z ocenianej kohorty w modelu mogą osiągnąć wiek maksymalnie ██████████. Zgodnie z przebiegiem modelowych krzywych na końcu przyjętego horyzontu czasowego odsetek pacjentów, którzy jeszcze nie zmarli wynosi około 1% w ramieniu wnioskowanej interwencji i <1% w ramieniu komparatora.

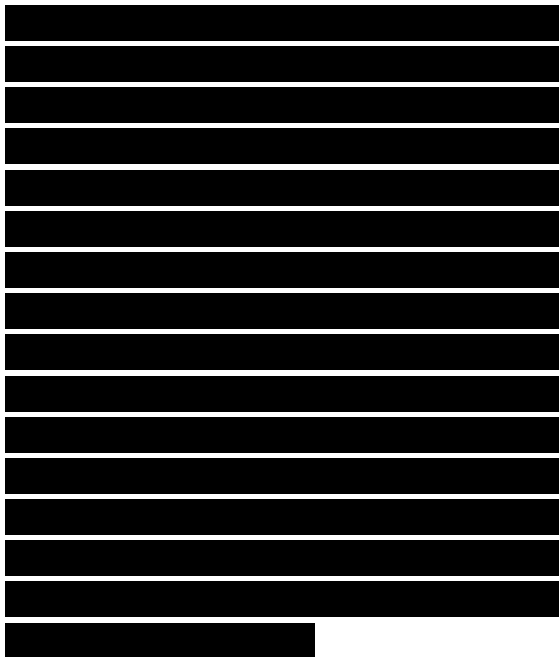
W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *JAVELIN Bladder 100*, nie różnicując wartości użyteczności ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji, a jedynie ze względu na stan modelu (brak progresji lub progresja). Uwzględniono również stratyfikację ze względu na czas do zgonu chorego (do 30 dni przed zgonem i >30 dni do zgonu).

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za ocenianą interwencję, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez

Narodowy Fundusz Zdrowia; w szczególności, koszty chemioterapii zaczerpnięto z komunikatów DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie styczeń 2021 – lipiec 2021 r. W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji (BSC, chemioterapia, monitorowanie leczenia) oraz koszty opieki terminalnej. Zużycie awelumabu oszacowano przy założeniu stałego dawkowania wynoszącego 800 mg/14 dni oraz czasu leczenia wynikającego z ekstrapolowanej krzywej TTD opartej na wynikach badania *JAVELIN Bladder 100*.

W analizie podstawowej przyjęto stopy dyskontowania zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała również m.in. wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.



Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania awelumabu we wskazaniu zaawansowanego raka urotelialnego.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Zastosowanie terapii podtrzymującej z udziałem awelumabu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTED] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny terapii podtrzymującej AWE + BSC względem BSC wynosi **1,46 QALY**, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (o przeciętnie 1,09 roku), jak i przeżycia całkowitego (o przeciętnie 2,38 roku).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu awelumabu zamiast wyłącznie leczenia standardowego chorych oszacowano na [REDAKTED]. Uzyskana wartość ICUR znajduje się [REDAKTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 166 758 zł/QALY.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Zastosowanie terapii podtrzymującej po pierwszej linii leczenia opartego na związkach platyny z udziałem awelumabu w wariacie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w [REDACTED] na jednego leczonogo.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w tym wariacie oszacowano na [REDACTED]. Uzyskana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce.

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości (kierunkowej oraz scenariuszowej), zastosowanie awelumabu zamiast braku leczenia podtrzymującego wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym.

Wpływ większości wariantów na koszt uzyskania QALY był umiarkowany. Wariantami w których zaobserwowano istotne zmiany były:

- Brak dyskontowania efektów oraz kosztów: zmiana ICUR o -14%,
- Horyzont czasowy skrócony do 10 lat: zmiana ICUR o +19%,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poza wspomnianymi wariantami wartość wskaźnika ICUR wahała się od [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy probabilistycznej na przestrzeni 2 000 iteracji modelu zaobserwowano bardzo szybką zbieżność probabilistycznych wartości średnich do wyników analizy podstawowej. Różnica pomiędzy średnimi wynikami inkrementalnymi a wynikami analizy podstawowej wynosiła mniej niż 1%.

Średnie oraz przedziały ufności dla wyników inkrementalnych wyniosły:

- Inkrementalne koszty: [REDACTED]
- Inkrementalne efekty zdrowotne: 1,45 QALY (95% CI: 0,83 – 2,05 QALY),
- Wartość wskaźnika ICUR: [REDACTED]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że awelumab stosowany w charakterze terapii podtrzymującej u pacjentów bez progresji choroby po leczeniu pierwszej linii opartym na związkach platyny, jest interwencją bardziej skuteczną ale również bardziej kosztowną od braku takiego leczenia, czyli wyłącznie leczenia objawowego (BSC), od zakończenia chemioterapii do momentu wystąpienia progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia systemowego.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla schematu AWE + BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i jego wartość znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych wynoszącego 166,8 tys. zł/QALY.

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce chorzy na raka urotelialnego w stadium zaawansowanym nie mają dostępu do leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia systemowego, ani też do jakiegokolwiek nowoczesnego leczenia tego nowotworu. W rozważanej populacji występuje zatem silna niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii, zwłaszcza iż w obecnych warunkach leczenie związkami platyny jest dla większości chorych najlepszą z możliwych opcji terapeutycznych, której skuteczność jest również najwyższa na początkowych etapach leczenia. Z tego względu podtrzymanie awelumabem stanu bez progresji po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny oznacza w polskich warunkach maksymalizację efektu terapeutycznego u pacjentów z mUC, a każde innego rodzaju postępowanie będzie charakteryzować się niższą skutecznością.

Zastosowanie produktu leczniczego Bavencio w ramach programu lekowego w rozważanej populacji stanowi wartościową technologię medyczną, zgodnie z badaniem *JAVELIN Bladder 100* powodującą wydłużenie czasu do progresji choroby i tym samym odsunięcie w czasie konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia, a także istotnie wydłużającą przeżycie całkowite, co jest najważniejszą korzyścią dla chorych z tym problemem zdrowotnym.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii podtrzymującej awelumabem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania lekarzy i tej, w pewnym sensie, zaniedbanej w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia grupy chorych.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Bavencio (awelumab), stosowanego zamiast leczenia standardowego (BSC) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie Merck Sp. z.o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu Bavencio w postaci fiolek á 10 ml zawierających 200 mg awelumabu (20 mg/ml), w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 16.2 (str. 120).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Bavencio 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Bavencio ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, w stanie bez progresji (odpowiedź całkowita lub częściowa, lub choroba stabilna) po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH-Pt). Sto-

sowane w analizie pojęcie „rak urotelialny” (z ang. *urothelial carcinoma*) obejmuje nowotwór wywodzący się z komórek **nabłonka przejściowego dróg moczowych**, i którego klasyfikacja (ICD-10) zależy od dokładnej lokalizacji guza pierwotnego:

- C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego,
- C65 – nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej,
- C66 – nowotwór złośliwy moczowodu,
- C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
- C68 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Populacja wnioskowana jest zgodna z populacją badania rejestracyjnego dla awelumabu (*JAVELIN Bladder 100, Powles 2020*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia awelumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” przedstawiono w projekcie opisu programu (zob. Załącznik 16.2, str. 120). Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego,
- IV stopień zaawansowania klinicznego,
- obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii pierwszego rzutu,
- brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną),
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG,
- wiek powyżej 18 roku życia.

Poprzez przyjęte w programie lekowym kryteria kwalifikacji chorych, populacja docelowa dla leku Bavencio odpowiada zarówno populacji rejestracyjnej, jak i populacji ogólnej, włączonej do badania *JAVELIN Bladder 100*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: *Powles 2020*). [REDACTED]

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest terapia podtrzymująca z zastosowaniem awelumabu (produkt leczniczy Bavencio) stosowanego w monoterapii. Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Wiążąc się z PD-L1 prowadzi on do zablokowania interakcji pomiędzy PD-L1 a receptorem B7.1, co z kolei powoduje zniesienie działania hamującego PD-L1 na limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek *natural killer* (NK) w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*ChPL Bavencio*).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wykazano między innymi w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *Javelin Bladder 100* (Powles 2020). Szczegóły dotyczące badania *Javelin Bladder 100*, w tym jego metodykę oraz wyniki omówiono w ramach analizy klinicznej dla leku Bavencio (*AKL Bavencio 2021*).

Schemat leczenia, stosowany w badaniu rejestracyjnym *JAVELIN Bladder 100* obejmował podawanie dożylnie leku w dawce 10 mg/kg masy ciała co 14 dni, jednakże na podstawie dodatkowych danych dotyczących farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa stosowania leku, obecne wskazanie rejestracyjne zakłada wyłącznie podawanie awelumabu w stałej dawce, wynoszącej 800 mg co 14 dni, w formie infuzji dożylnej trwającej około 60 minut (*ChPL Bavencio*), do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Bavencio 2021*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastoso-

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu nie jest dostępna żadna aktywna opcja terapeutyczna. Pacjenci, którzy planowo zakończyli chemioterapię pierwszej linii, i u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby, pozostają na obserwacji, ale nie otrzymują aktywnego leczenia kolejnej linii. Zatem komparatorem dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej jest wyłącznie **standardowe postępowanie/leczenie objawowe** (z ang. *Best Supportive Care*, BSC), które w badaniu *JAVELIN Bladder 100* obejmowało: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. *nutritional support*), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie **lat życia skorygowanych o jakość** (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *Progression Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych,
- Czas do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time-to-Discontinuation*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej awelumabu pochodzą z rejestracyjnego badania RCT III fazy *JAVELIN Bladder 100* (Powles 2020), w którym porównano skuteczność kliniczną terapii podtrzymującej awelumabem (AWE + BSC) z brakiem leczenia podtrzymującego (BSC). Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Bavencio oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Bavencio jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” (załącznik B.117 do MZ 21/10/2021). Refundacja awelumabu w ramach wspomnianego programu lekowego odbywa się od maja 2021 roku.

Obecne warunki finansowania leku Bavencio przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Aktualne warunki finansowania leku Bavencio (awelumab).

Prezentacja	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Bavencio 20 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1223.0, Awelumab	3 996,00 zł	4 195,80 zł	4 195,80 zł	bezpłatny

Wnioskowane jest rozszerzenie warunków refundacji dla produktu leczniczego Bavencio ze środków publicznych o wskazanie leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach nowoutworzonego programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” (zob. Załącznik 16.2, str. 120).

W związku z zakładaną refundacją leku Bavencio w ramach programu lekowego, przyjęto, że będzie on wydawany świadczeniobiorcom **bezpłatnie**.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab) we wskazaniu zaawansowanego raka urotelialnego.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Nazwa handlowa	Bavencio
Substancja czynna	Awelumab
Dawka	200 mg

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

4.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego (w stopniu IV);
- Interwencja: awelumab;
- Komparator: leczenie standardowe/brak terapii podtrzymującej (BSC),
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Komparator: inny niż określony w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

4.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 29 października 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Bavencio w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	968 178
#2	Bavencio OR avelumab	676
#3	#1 AND #2	28
Data wyszukiwania: 29 października 2021 r.		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Bavencio w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	90 337
#2	Bavencio OR avelumab	265
#3	#1 AND #2	13
Data wyszukiwania: 29 października 2021 r.		

W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **41 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie

4.1.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

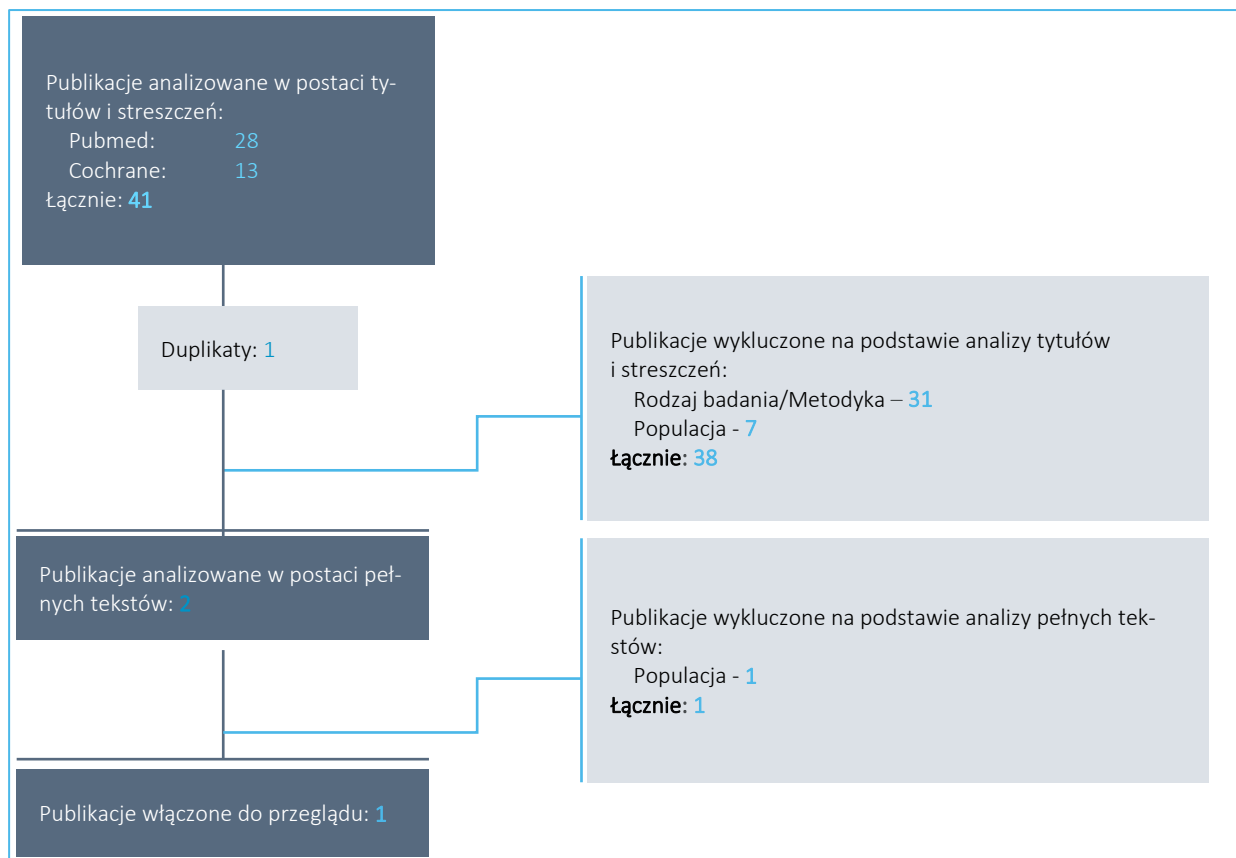
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **41 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Bavencio.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 publikację mającą na celu oceny kosztowej efektywności awelumabu stosowanego w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia (Peng 2021).

Tabela 5. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA awelumabu stosowanego w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Peng 2021	Kraj: Stany Zjednoczone Rodzaj analizy: CEA Sposób modelowania: model Markowa	Scenariusz 1: podgrupa z nieznanym statusem PD-L1 Awelumab: chorzy otrzymują 4 dawki CTH, a następnie awelumab + BSC	Scenariusz 1: Koszty: BSC: 128 757 \$ Awelumab: 176 352 \$ Terapia celowa PD-L1: 186 139\$

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	<p><u>Populacja:</u> chorzy z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia (podgrup z nieznanym statusem PD-L1, podgrupa z dodatnim wynikiem PD-L1)</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika świadczeń zdrowotnych</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie JAVELIN Bladder 100</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni;</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3%;</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 150 000\$/QALY</p>	<p>BSC: chorzy otrzymują 4 dawki CTH, a następnie BSC</p> <p><i>Terapia celowa PD-L1:</i> Chorzy otrzymując CTH, a następnie po wykonaniu testu PD-L1, chorzy z ujemnym statusem PD-L1 otrzymują BSC, a chorzy z dodatnim PD-L1 otrzymują awelumab + BSC</p> <p><u>Scenariusz 2: podgrupa z dodatnim PD-L1</u></p> <p><i>Awelumab:</i> chorzy otrzymują 4 dawki CTH, a następnie awelumab + BSC</p> <p>BSC: chorzy otrzymują 4 dawki CTH, a następnie BSC</p>	<p><u>LY:</u></p> <p>BSC: 2,137</p> <p>Awelumab: 2,868</p> <p>Terapia celowa PD-L1: 3,000</p> <p><u>QALY:</u></p> <p>BSC: 1,332</p> <p>Awelumab: 1,796</p> <p>Terapia celowa PD-L1: 1,876</p> <p><u>ICER</u></p> <p>Awelumab vs BSC: 102 365 \$/QALY</p> <p>Terapia celowa PD-L1 vs BSC: 105 360 \$/QALY</p> <p>Terapia celowa PD-L1 vs awelumab: 122 653 \$/QALY</p> <p><u>Scenariusz 2:</u></p> <p><u>Koszty:</u></p> <p>BSC: 131 655 \$</p> <p>Awelumab: 238 661 \$</p> <p><u>LY:</u></p> <p>BSC: 2,220</p> <p>Awelumab: 3,817</p> <p><u>QALY:</u></p> <p>BSC: 1,384</p> <p>Awelumab: 2,391</p> <p><u>ICER</u></p> <p>Awelumab vs BSC: 106 253 \$/QALY</p>

W analizie *Peng 2021* oszacowano inkrementalny koszt zaoszczędzenia jednego roku życia dzięki zastosowaniu leczenia awelumabem z BSC w porównaniu z BSC, bazując na taryfikatorze kosztów amerykańskiego płatnika publicznego (*Medicare*) w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Na podstawie dostępnych danych klinicznych z badania *JAVELIN Bladder 100* opłacalność terapii awelumabem testowano w grupie wszystkich chorych z rakiem urotelialnym oraz w podgrupie chorych z dodatnim wynikiem PD-L1. Analiza wykazała, że leczenie podtrzymujące awelumabem w skojarzeniu z BSC u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, zwłaszcza z PD-L1 dodatnim, jest kosztowo efektywne przy progu gotowości do zapłaty równym 150 000 \$/QALY. Najistotniejszym parametrem modelu był koszt awelumabu i pembrolizumabu.

4.2 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Bavencio w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono cztery dokumenty zawierające opis oceny farmakoekonomicznej leku Bavencio w rozważanym wskazaniu: ocena *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)*, raport *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2021)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC 2021)* oraz *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2021)*.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ CADTH 2021 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kanada 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ Sposób modelowania: 3 stanowy model przeżycia Kaplana-Meiera ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont czasowy: 10 lat (wnioskodawca) 15 lat (CADTH) ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych¹: badania JAVELIN Bladder 100 ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AWE + BSC vs BSC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie CADTH: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER: 278 373 \$
<ul style="list-style-type: none"> ▪ NICE 2021 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wielka Brytania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Płatnika publicznego (NHS) oraz opieka społeczna (z ang. <i>Personal societal services</i>) w Wielkiej Brytanii, koszty w £ ▪ Horyzont czasowy: dożywnotni (25 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie ▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania JAVELIN Bladder 100 oraz wcześniejszych raportów ▪ Źródło danych klinicznych: badanie JAVELIN Bladder 100 ▪ Próg opłacalności: 20 000-30 000 £/QALY 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AWE + WW vs WW 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Analiza podstawowa (pierwotnie)</u>: ▪ ICER: 29 245 £/QALY; ▪ <u>Analiza podstawowa (po uwagach)</u>: ▪ ICER: 29 263 £/QALY ▪ W ocenie niezależnej komisji ERG: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza deterministyczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 34 802 £/QALY; ▪ Analiza probabilistyczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 33 463 £/QALY; ▪ Z uwzględnieniem uwag komitetu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 72 933 £/QALY;

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
SMC 2021	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ Sposób modelowania: 3 stanowy model przeżycia (brak progresji, progresja, zgon) ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Płatnika publiczny (NHSScotland), koszty w £ ▪ Horyzont czasowy: 25 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	AWE vs BSC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Analiza podstawowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 74 383 £/QALY;
PBAC 2021	Australia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ Sposób modelowania: 3 stanowy model przeżycia (brak progresji, progresja, zgon) ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Płatnika publiczny, koszty w \$ ▪ Horyzont czasowy: 10 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	AWE +BSC vs BSC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Szczegółowe wyniki zostały utajnione ▪ ICER: od 55 000\$/QALY do < 75 000\$/QALY

WW – strategia bacznej obserwacji (z ang. *watchful waiting*).

W analizie *CADTH 2021* przedstawiono informacje dotyczące oceny podstawowego ICER oszacowanego przez CADTH w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny dla porównania AWE + BSC vs BSC - wartość wskaźnika ICER wyniosła **287 373 \$/QALY**.

Ocena *NICE 2021* zawiera wyniki analizy klinicznej i ekonomicznej awelumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Według danych od wnioskodawcy wartość wskaźnika ICER w analizie podstawowej po uwzględnieniu uwag agencji wyniosła **29 263 £/QALY**. Według wyników analizy przeprowadzonej przez niezależną komisję *NICE*, szacowany ICER wynosiłby 34 802 £/QALY (model deterministyczny) lub 33 463 £/QALY (model probabilistyczny). Szczegółowe wyniki dotyczące oceny kosztów inkrementalnych w raporcie agencji *NICE* są niejawne. Natomiast uwzględniając zmiany w założeniach wprowadzone przez komitet ICER wyniósł **72 933£/QALY** – ze względu na ICER znacznie przekraczający dopuszczalny próg opłacalności komitet nie rekomenduje stosowania terapii awelumabem w Wielkiej Brytanii. **Należy wskazać, że jest to rekomendacja wstępna – negatywna z uwagi na brak efektywności kosztowej terapii oraz nieuznanie jej za terapię przedłużającą życie u jego schyłku. Nie zostały podważone kwestie efektywności klinicznej awelumabu oraz niezaspokojona potrzeba medyczna.**

Obecnie trwa rozpatrywanie uwag zgłoszonych przez strony postępowania oraz towarzystwa medyczne.

W rekomendacji wydanej przez *SMC 2021* przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej awelumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Obliczona przez wnioskodawcę wartość wskaźnika ICER w analizie podstawowej wyniosła **74 383 £/QALY** (bez uwzględniania RSS). *SMC*, odmiennie od *NICE*, uznała awelumab za terapię przedłużającą życie u jego schyłku (z ang. *end of life treatment*). Zgodnie z definicją *SMC* jest to terapia stosowana w leczeniu schorzenia na etapie, który zwykle prowadzi do zgonu w ciągu trzech lat przy obecnie dostępnych metodach leczenia. Ponadto awelumab w leczeniu raka urotelialnego uznano za „równoważny lek sierocy” (z ang. *orphan equivalent medicine*). Zgodnie z definicją *SMC* może być to zarówno lek dopuszczony do obrotu jako sierocy (choroby dotykające mniej niż 2500 osób w populacji 5 milionów (1:2000)) lub lek stosowany w leczeniu równoważnej wielkości populacji, niezależnie od tego czy ma status sierocego.

We wniosku złożonym do australijskiego *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* została przedstawiona analiza ekonomiczna dla porównania AWE + BSC vs BSC w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowe wyniki opracowania ekonomicznego zostały utajnione, do informacji publicznej została podana jedynie informacja że ICER mieści się w przedziale **od 55 000\$/QALY do 75 000\$/QALY (PBAC 2021)**.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Bavencio 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia podtrzymującego awelumabem (AWE + BSC) z brakiem leczenia podtrzymującego (BSC) (*AKL Bavencio 2021*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny opracowany przez firmę *Evidera* (wersja 1.5 z dnia 22 października 2020 r.), który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące m.in. następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Dyskontowanie,
- Próg opłacalności.

Model zaktualizowano również o dostarczone przez Wnioskodawcę wyniki analiz *post-hoc* dotyczące między innymi wpływu stosowania leczenia celowanego (inhibitorów PD-L1) w okresie po progresji choroby (nierefundowanego w Polsce) oraz korekty o leczenie awelumabem po progresji choroby (zob. Rozdział 6.2, str. 35).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (produkt Bavencio w terapii podtrzymującej; AWE + BSC) oraz komparatora (BSC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznym dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto obu opakowań produktu leczniczego Bavencio, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (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 oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł (*GUS 28/10/2021*).

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *JAVELIN Bladder 100* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: terapii podtrzymującej awelumabem oraz braku leczenia podtrzymującego, wykazując wyższą

skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia całkowitego (OS; *Powles 2020*) oraz drugorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby (PFS), nad refundowanym komparatorem (zob. Rozdział 2.3, str. 17). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii raka urotelialnego (pomijalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

5.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywny horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 20 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *JAVELIN Bladder 100*, będącym głównym źródłem danych dla niniejszej analizy, średnia wieku pacjentów wyniosła [REDACTED], co oznacza, że pacjenci z ocenianej kohorty w modelu mogą osiągnąć wiek maksymalnie [REDACTED]. Zgodnie z przebiegiem modelowych krzywych na końcu przyjętego horyzontu czasowego odsetek pacjentów, którzy jeszcze nie zmarli wynosi ok. 1,46% w ramieniu awelumabu i <<1% w ramieniu komparatora, co potwierdza, zasadność przyjętego przedziału czasowego, jako wystarczające przybliżenie horyzontu dożywnego.

W analizie wrażliwości zbadano również wpływ krótszego horyzontu czasowego na wyniki analizy, przyjmując arbitralnie wartość tego parametru na poziomie 10 i 15 lat.

5.5 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy pozwala na bardzo precyzyjne uchwycenie zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Tygodniowy cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów ocenianej interwencji (awelumab stosowany co 2 tygodnie we wlewie dożylnym).

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

5.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera m.in. wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

5.7 Struktura modelu ekonomicznego

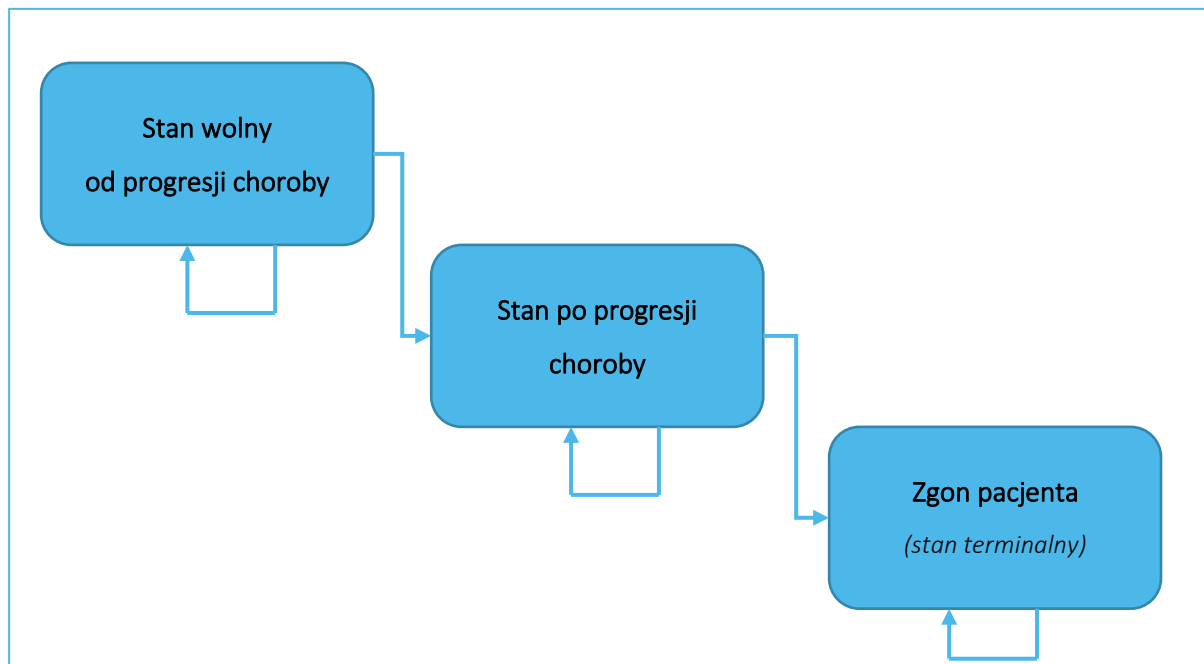
Model ekonomiczny autorstwa firmy *EVIDERA* (wersja 1.5 z 22 października 2020 r.) został skonstruowany w skoroszycie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel*[®] (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *Partitioned Survival Model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby (PPS),
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym (Zgon) wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego ($1-OS$) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*) estymowaną metodą Kaplana-Meiera w badaniu *JAVELIN Bladder 100* i ekstrapolowaną metodą dopasowania „ogonu” w postaci krzywej parametrycznej na horyzont modelu, z arbitralnie przyjętym maksymalnym czasem leczenia 5 lat (na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, uzyskanej przez Wnioskodawcę na potrzeby dokumentacji dla produktu Bavencio, złożonej do brytyjskiej agencji *NICE*). Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością przedstawiono w Rozdziale 6 (str. 34).

6 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz koszty modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenci (OS),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych,
- Czas do przerwania leczenia (TTD).

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i analizie klinicznej (*AKL Bavencio 2021*), dane dotyczące skuteczności klinicznej awelumabu względem komparatora oparto na porównaniu bezpośrednim przeprowadzonym na podstawie badania RCT III fazy *JAVELIN Bladder 100*.

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *JAVELIN Bladder 100*, obejmującą podgrupę pacjentów z polskich ośrodków. Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek/mediana	██████████	Raport z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> (dane niepublikowane, udostępnione w modelu centralnym)
Średnia masa ciała	██████████	
Odsetek mężczyzn	██████	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)	██████████	

Wiek wyjściowy wykorzystano m.in. do korekty przeżycia całkowitego o śmiertelność w populacji ogólnej (dopasowanej wiekowo). Parametry masy i powierzchni ciała, jak również wartości eGFR wykorzystywano natomiast pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dalszych linii (cisplatyna, karboplatyna, gemcytabina, taksany, pemetreksed).

6.2 Analiza przeżycia

Na podstawie danych z badania *JAVELIN Bladder 100* dla populacji ITT, autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przeprowadzili ekstrapolację krzywych OS i PFS wyznaczonych w trakcie obserwacji w badaniu na dożywotni horyzont czasowy, dla obu porównywanych interwencji: AWE + BSC oraz BSC.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie standardowych modeli parametrycznych wykorzystywanych w analizie przeżycia (modeli wykładniczego, Weibulla, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego i uogólnionego gamma) do danych z poziomu pacjenta w badaniu *JAVELIN Bladder 100*. Wybór krzywych do wariantu podstawowego przeprowadzono uwzględniając:

- Wartości statystycznych kryteriów jakości dopasowania: AIC (*Akaike Information Criterion*) oraz BIC (*Bayesian Information Criterion*),
- Analizy wizualnej przebiegu krzywych parametrycznych oraz krzywych Kaplana-Meiera z badania *JAVELIN Bladder 100*,
- Oceny wiarygodności klinicznej długookresowej ekstrapolacji wyników, w oparciu o opinie ekspertów zewnętrznych oraz dodatkowe dane pochodzące spoza badania *JAVELIN Bladder 100*.



6.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

W kolejnych podrozdziałach omówiono modelowanie czasu przeżycia całkowitego w analizie. W pierwszej kolejności przedstawiono przebieg dopasowania modeli parametrycznych do danych z populacji ITT (z ang. *Intention-to-Treat*) badania *JAVELIN Bladder 100*,

6.2.1.1 Populacja ITT

W badaniu *JAVELIN Bladder 100*, czas przeżycia całkowitego definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania. W publikacji *Powles 2020* podano, że po roku obserwacji w badaniu *JAVELIN Bladder 100* przeżycie całkowite wyniosło 71,3% (95% CI: 66,0; 76,0) w grupie awelumabu oraz 58,4% (95% CI: 52,7; 63,7) w grupie BSC, mediana OS była równa, odpowiednio, 21,4 miesiący (95% CI: 18,9; 26,1) i 14,3 miesiąca (95% CI: 12,9; 17,9), a hazard względny 0,69 (95% CI: 0,56; 0,86; $p = 0,001$). Oznacza to, że zastosowanie awelumabu w rozważanym wskazaniu istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie chorych z rakiem urotelialnym.

W wyniku przeprowadzonego dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS uzyskano trzy modele przeżycia o równoważnie dobrym dopasowaniu (mierzonym przy pomocy wartości kryteriów statystycznych) zarówno do danych z ramienia AWE + BSC, jak i ramienia komparatora (BSC). Pozostałe modele parametryczne wykazały się znacznie gorszym dopasowaniem ($\Delta AIC/BIC > 10$ względem modelu o najlepszym dopasowaniu).

Tabela 8. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących OS.

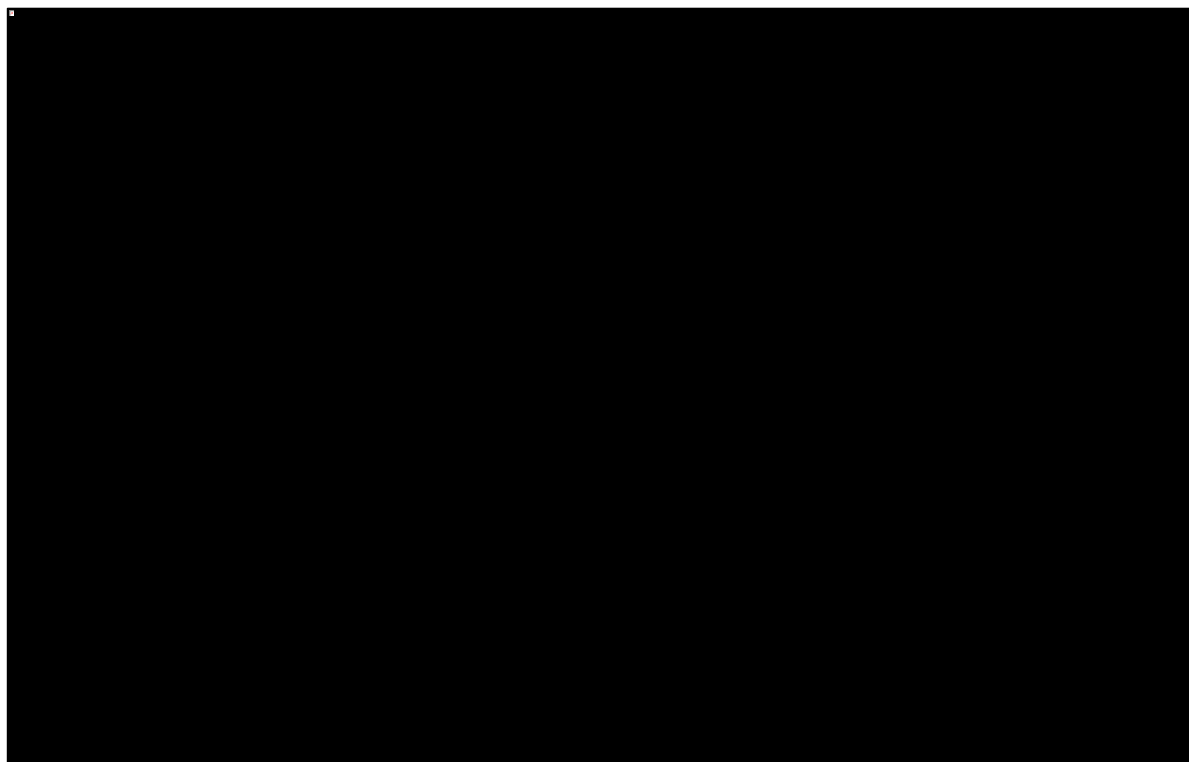
Interwencja	Rozkład	AIC	BIC	Mediana (miesiące)	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie
AWE + BSC	Log-normalny*	■	■	22,56	18,30%	6,13%
	Uogólniony gamma	■	■	22,93	22,14%	10,11%
	Log-logistyczny	■	■	22,08	16,61%	6,13%
BSC	Log-normalny*	■	■	16,04	10,65%	2,89%
	Uogólniony gamma	■	■	15,95	14,93%	6,46%
	Log-logistyczny	■	■	15,69	10,23%	3,59%
Zewnętrzna walidacja dla OS w ramieniu BSC	<i>Cheeseman 2020</i> (dane skorygowane)			- **	20%	NA
	Badanie EORTC (dane skorygowane)			- **	11%	NA
	<i>Simeone 2019</i> (dane nieskorygowane)			12,7	10%	NA

* model uznany za najlepiej dopasowany;

** w wyniku przekształcenia danych, obliczenie mediany nie było możliwe;

Za najlepiej dopasowany, również na podstawie wizualnej oceny przebiegu krzywej (zob. Wykres 3), uznano **model log-normalny**, prognozy którego został również pozytywnie zwalidowane z danymi z odnalezionych badań długookresowych (szczegóły omówiono pod wykresem).

Wykres 3. Przebieg modelu log-normalnego w ramach oceny przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT.



Wybrany model log-normalny poddano walidacji z wykorzystaniem dostępnych danych dla standardowej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w 1L leczenia raka urotelialnego. Pierwszym wykorzystanym w tym celu źródłem było badanie kart pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, leczonych schematami zawierającymi cis- lub karboplatynę w ośrodku *Leeds Cancer Center* w Wielkiej Brytanii (*Cheeseman 2020*). Czas obserwacji chorych w tym badaniu wynosił do 5 lat, ograniczeniem porównania z wynikami badania *Cheeseman 2020* jest jednak to, że prezentowane dane dotyczą ogólnej populacji pacjentów poddanych chemioterapii pierwszej linii, tymczasem w badaniu *JAVELIN Bladder 100* oceniano tylko chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (całkowitą, częściową lub wyłącznie stabilizację choroby). Na potrzeby przeprowadzonej walidacji dane z badania *Cheeseman 2020* poddano przekształceniu polegającym na dopasowaniu udziałów schematów z cisplatyną i karboplatyną do udziałów w badaniu *JAVELIN Bladder 100* (tj. cisplatyna + gemcytabina 59,12% udziałów, gemcytabina + karboplatyna 40,88% udziałów), a także wykluczeniu pacjentów, którzy zmarli przed 28 tygodniem od rozpoczęcia chemioterapii (uśredniony moment rozpoczęcia terapii podtrzymującej awelumabem). W wyniku tych modyfikacji, uzyskano zestaw danych, z którym walidowano wymodelowaną krzywą OS. W punkcie czasowym 54 miesięcy wartość OS wynikająca z przyjętego modelu log-normalnego w ramieniu BSC różniła się o około 10 p.p. względem skorygowanej wartości z badania *Cheeseman 2020*.

Kolejnym badaniem, względem którego walidowano wyniki przeprowadzonego modelowania było badanie organizacji *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)*, obejmujące m.in. zastosowanie schematów gemcytabina + cisplatyna i gemcytabina + karboplatyna, w populacji chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego oraz ich obserwację w okresie nawet do 6 lat (*Bellmunt 2012, De Santis 2012*). W celu porównania z wynikami badania *JAVELIN Bladder 100* konieczne było wprowadzenie analogicznych modyfikacji jak przy badaniu *Cheeseman 2020*. W efekcie, porównanie wymodelowanego przeżycia całkowitego z danymi z badania obserwacyjnego wykazało, że w punkcie czasowym 55 miesięcy, krzywa przyjęta w ramieniu BSC dawała wynik różniący się od danych pochodzących z badania *EORTC* zaledwie o 1 p.p.

Ostatnim odnalezionym źródłem, z którym zestawiono wyniki przeprowadzonego modelowania były dane pochodzące z bazy *Flatiron Health (Simeone 2019)*. Dane te obejmowały 1 811 pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym w Stanach Zjednoczonych, zakwalifikowanych do leczenia pierwszej linii, spośród których 27,2% otrzymało schemat gemcytabina + cisplatyna, a 34,6% schemat gemcytabina + karboplatyna. Czas obserwacji niektórych chorych wyniósł nawet 7 lat, przy czym podana

w publikacji mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,7 miesięcy (95% CI: 11,8; 13,4 miesięcy), a przeżycie 5-letnie ok. 10%. Są to wyniki bardzo zbliżone do uzyskanego w wyniku modelowania w ramieniu BSC.

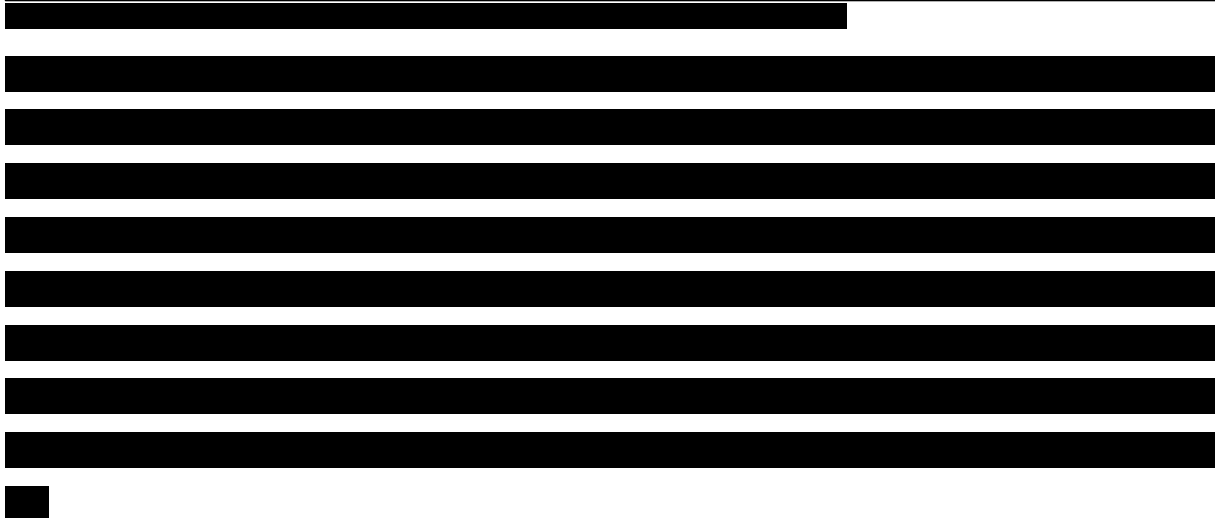
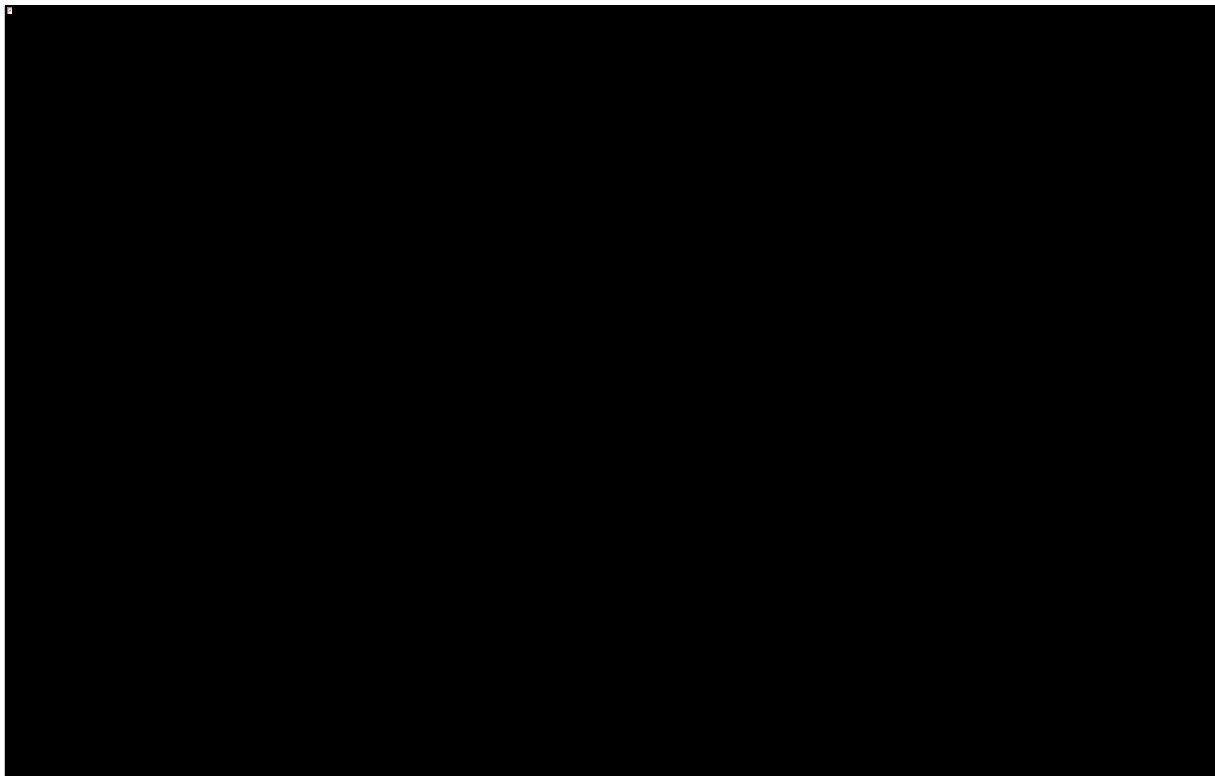
W wyniku przeprowadzonej walidacji uznano, że przyjęta w modelu krzywa log-normalna stanowi dobrą ekstrapolację przeżycia chorych z rakiem urotelialnym, otrzymujących leczenie standardowe (BSC). W wariancie podstawowym zdecydowano się jednak wykorzystać krzywe dopasowane do danych skorygowanych, omówione w kolejnym podrozdziale. Dane z analizy pierwotnej wykorzystywano jedynie w ramach wariantu analizy wrażliwości.

6.2.1.2 [Redacted]

[Redacted]



Wykres 4. [Redacted]



Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[Redacted text]

6.2.1.3 [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[Redacted text block]

Tabela 11. [Redacted title]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12. [Redacted title]

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

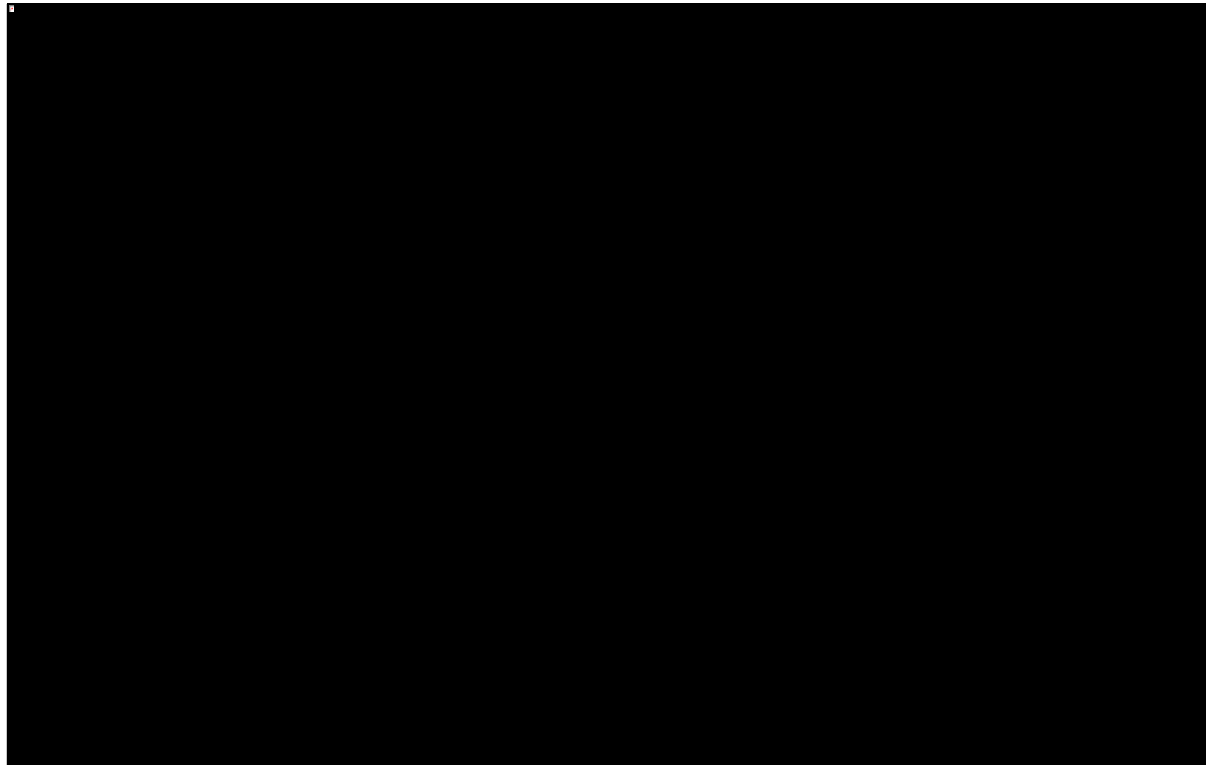
[Redacted text block]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny



Wykres 5.



6.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) stanowiła jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania *JAVELIN Bladder 100*. W populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu leczonym awelumabem (Powles 2020); mediana PFS: 3,7 miesiące (95% CI: 3,5 - 5,5) w grupie AWE + BSC vs 2,0 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,7) w grupie BSC; HR=0,62 (95% CI: 0,52 - 0,75).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

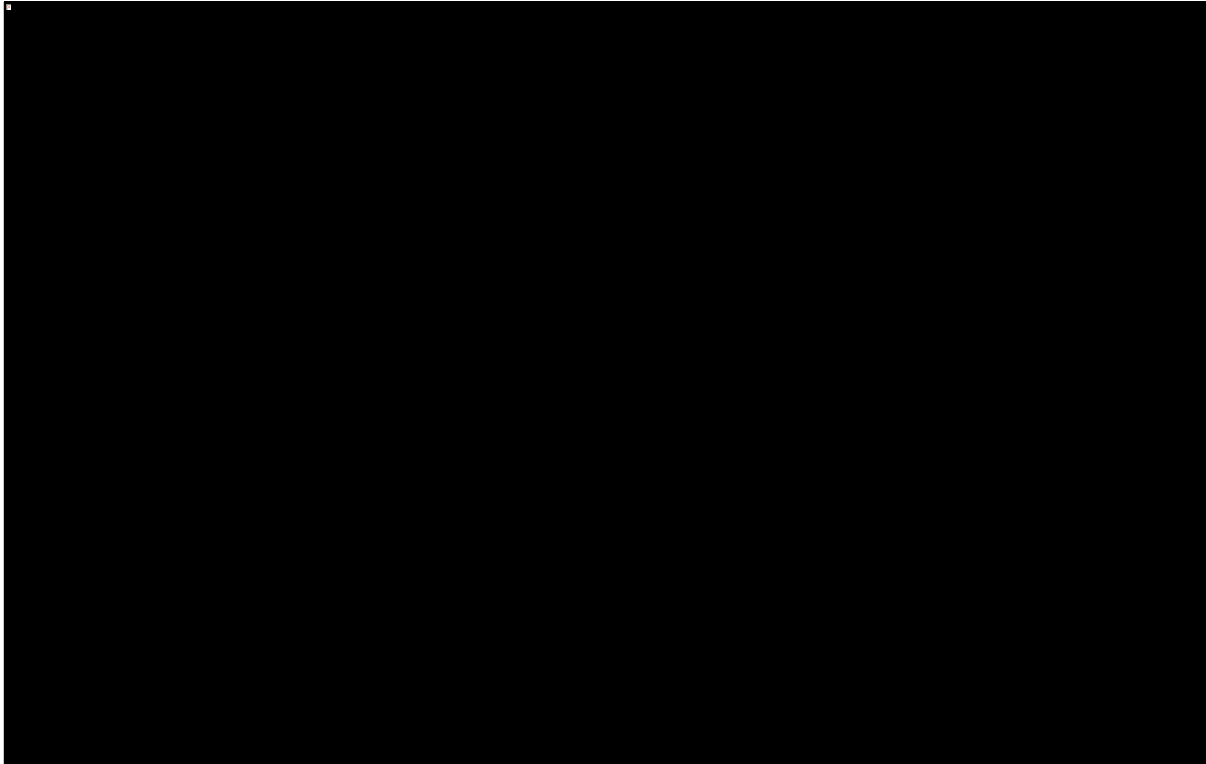
Wraz z modelem globalnym udostępnione zostały dane dotyczące czasu do progresji zarówno w ocenie badacza (INV, z ang. *Investigator*) oraz niezależnej komisji oceniającej (BICR, ang. *Blinded Independent Central Review*).

Początkowo rozważono skorzystanie w ramach analizy podstawowej z danych dotyczących punktu końcowego w ocenie badacza, kierując się dyskusją odnaniezoną w dokumencie oceny HTA dla awelumabu przez brytyjską agencję *NICE* (*NICE 2021*). W opublikowanym dokumencie przedstawiono ocenę analiz Wnioskodawcy przez niezależną komisję ekspercką (ERG) działającą przy *NICE*. We wspomnianej ocenie ERG uznano, że w wariantcie podstawowym analizy należy korzystać z definicji punktu końcowego zakładającą ocenę badacza, która to jest bliższa warunkom rzeczywistej praktyki, w której to ocena progresji choroby dokonywana jest przez lekarza onkologa, który również nie poddany jest zaślepieniu i posiada komplet informacji o przebytych przez pacjenta leczeniach. Opinia ta została również potwierdzona przez ośmiu brytyjskich ekspertów klinicznych, o opinię których poprosił Wnioskodawca w ramach przygotowywania odpowiedzi na uwagi ERG.

Ostatecznie jednak, kierując się również treścią finalnej opinii *NICE*, w wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się korzystać z danych dotyczących **progresji w ocenie niezależnej komisji (BICR)**. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast dodatkowy wariant, z krzywymi dopasowanymi do danych dotyczących progresji w ocenie badacza (INV).

W wyniku przeprowadzonych analiz statystycznych autorzy modelu centralnego uznali, że modele złożone: pojedynczy model parametryczny dopasowany do danych z przedziału do 8 tygodni obserwacji, a następnie kolejny model parametryczny dopasowany do danych z okresu począwszy od 8 tygodnia obserwacji, wykazują się znacznie lepszym dopasowaniem (m.in. w oparciu o wartości statystycznych kryteriów dopasowania) do danych pierwotnych, niż pojedyncza krzywa parametryczna dopasowana do całego okresu obserwacji. Punkt odcięcia 8 tygodni ustalono arbitralnie, w celu uzyskania maksymalnie wysokiego dopasowania modeli przed i po tym punkcie czasowym, kierując się przy tym także wizualną oceną przebiegu krzywej Kaplana-Meiera (zob. Wykres 6, poniżej).

Wykres 6. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS (w ocenie badacza).



Modele złożone wykorzystano zarówno w wariancie podstawowym (w którym korzystano z PFS w ocenie BICR), jak i w wariancie analizy wrażliwości (w którym korzystano z PFS w ocenie badacza).

6.2.2.1 Analiza czasu do progresji w ocenie niezależnej komisji (BICR)

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane pierwotne dotyczące PFS w ocenie niezależnej komisji (BICR). Jak wspomniano, do danych pierwotnych w zakresie PFS dopasowywano dwa modele parametryczne, które następnie złączono w jeden złożony model. Wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion przedstawiono w poniższych dwóch tabelach (oddzielnie dla modeli przed i po wybranym punkcie odcięcia).

Tabela 13. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących PFS – model do 8 tygodnia obserwacji, ocena według niezależnej komisji.

Interwencja	Rozkład	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
AWE + BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	████	████	████
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██
BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	████	████	████
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██

¹⁾ Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

W okresie do 8 tygodnia obserwacji najlepszym dopasowaniem w obu ramionach wykazał się **model Gompertza**. Pozostałe modele wykazywały się znacznie ($\Delta AIC/\Delta BIC > 10$) gorszym dopasowaniem, co *de facto* natychmiast wykluczyło je z dalszych rozważań.

Tabela 14. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących PFS – model od 8 tygodnia obserwacji, ocena według niezależnej komisji.

Interwencja	Rozkład	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
AWE + BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	████	████	████
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██

Interwencja	Rozkład	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
BSC	Weibulla	■	■	■	■
	Log-normalny	■	■	■	■
	Log-logistyczny	■	■	■	■
	Wykładniczy	■	■	■	■
	Uogólniony gamma	■	■	■	■
	Gompertza	■	■	■	■

¹⁾ Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

²⁾ W przypadku ramienia BSC dla modelu uogólnionego gamma nie udało się uzyskać zbieżności w ramach iteracyjnych algorytmów dopasowania krzywych parametrycznych.

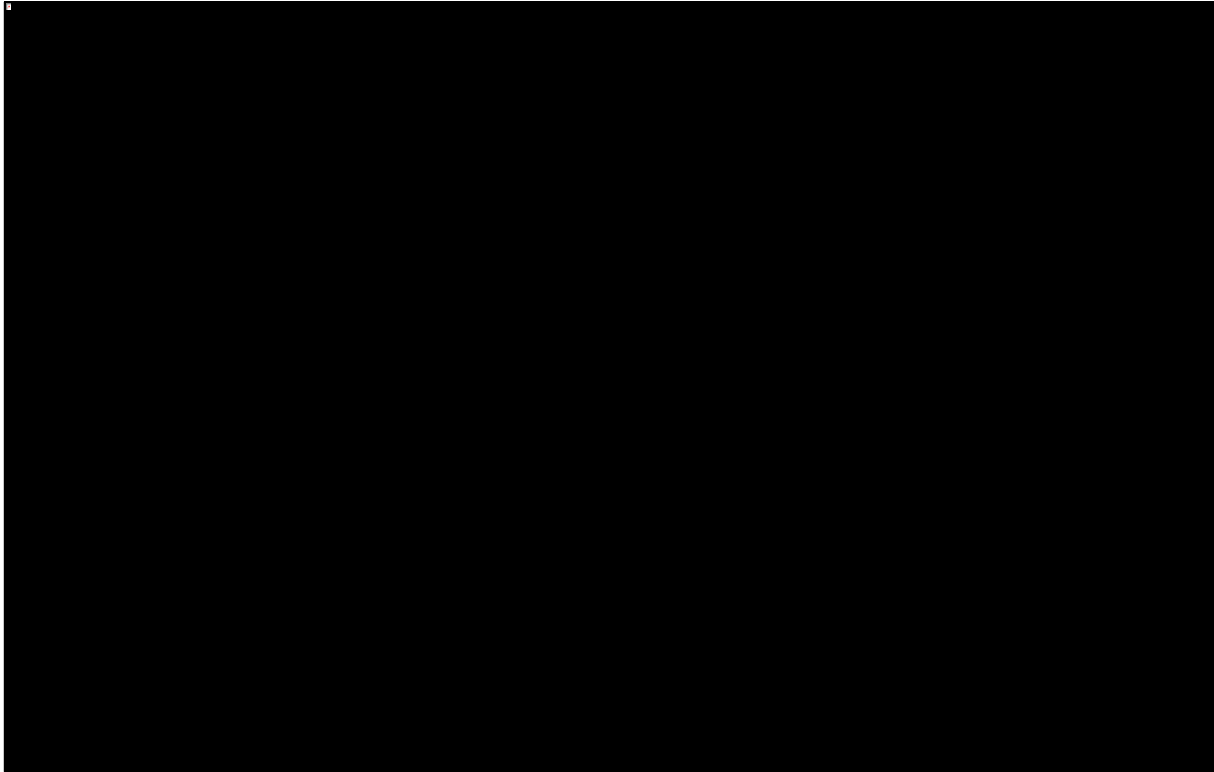
W przypadku modelowania w okresie od 8 tygodnia obserwacji, oprócz wartości statystycznych kryteriów dopasowania (które za najlepiej dopasowane uznają modele log-normalny i uogólniony gamma w ramieniu AWE + BSC oraz model log-normalny w ramieniu BSC) pod uwagę brano także wiarygodność długoterminowych prognoz danych modeli. Przeprowadzono również walidację prognoz z dostępnymi wynikami badań długookresowych (zob. Rozdział 6.2.2.2, str. 50).

W ramieniu awelumabu przy wyborze modeli log-normalnego lub uogólnionego gamma ekstrapolowana krzywa PFS dosyć szybko (jeszcze w okresie dostępności danych z badania) przecinała się z ekstrapolowaną krzywą OS, co uznano za krytyczny błąd ekstrapolacji i modele te odrzucono z dalszych rozważań, wybierając do analizy podstawowej **model Weibulla**, który wprawdzie wykazywał się gorszym dopasowaniem do krzywych według kryteriów formalnych, jednakże był wolny od wspomnianego powyżej ograniczenia.

W ramieniu BSC za najlepiej dopasowane na podstawie wartości statystycznych kryteriów dopasowania do danych uznano model **log-normalny**. W ramieniu tym generował on również wiarygodne prognozy długoterminowe, dlatego też został on wybrany do analizy podstawowej.

Wybrane do analizy podstawowej modele parametryczne przedstawia poniższy wykres.

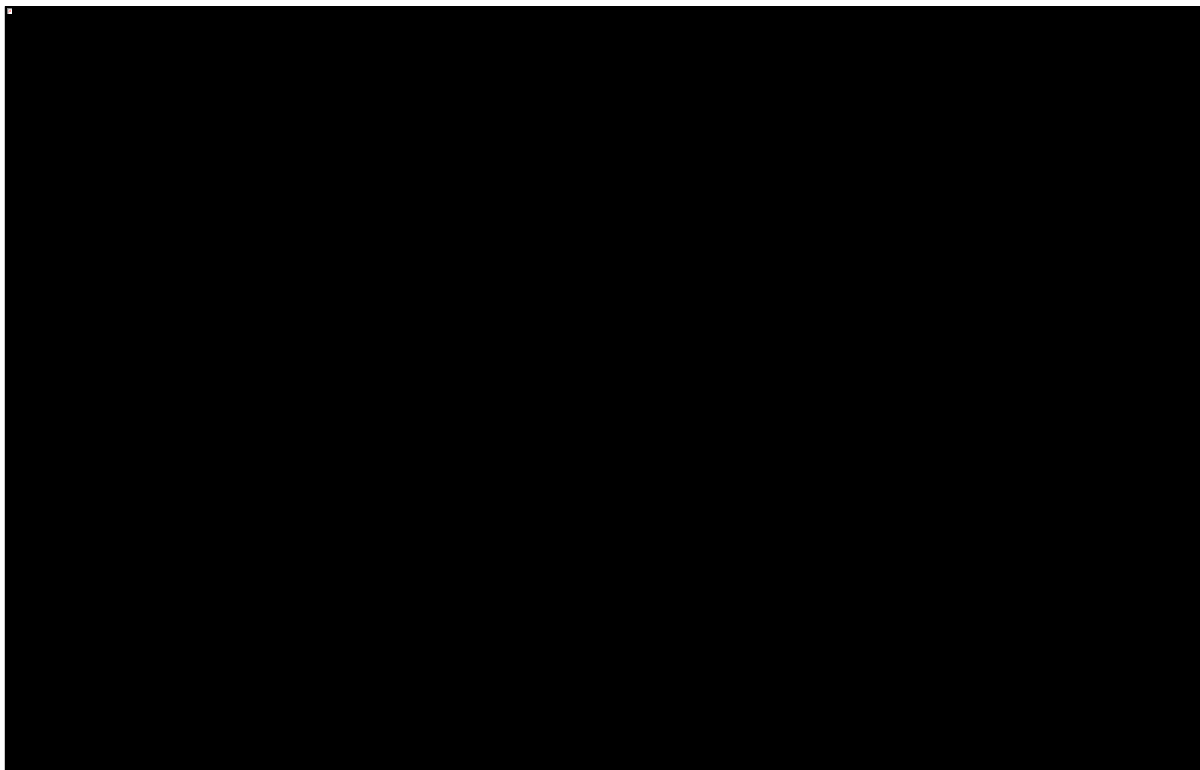
Wykres 7. Przebieg złożonych modeli parametrycznych w ramach oceny przeżycia do progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji.



W modelu czas przeżycia do progresji poddano standardowej korekcie, mającej na celu zapewnienie, że w żadnym z cykli ryzyko progresji nie jest niższe od ryzyka zgonu – mogłoby to prowadzić do przecięcia się krzywych OS i PFS, co w oczywisty sposób należałoby uznać za błąd modelowania.

Krzywe PFS po wspomnianej korekcie, wykorzystywane w analizie podstawowej przedstawia poniższy wykres.

Wykres 8. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa.



W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych, tj. log-normalnego oraz Weibulla (zob. Rozdział 10.2, str. 82) oraz przy wykorzystaniu danych pierwotnych z oceny progresji według badacza, omówionych w kolejnym podrozdziale.

6.2.2.2 Analiza wrażliwości - czas do progresji w ocenie badacza

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym do oceny czasu przeżycia bez progresji wykorzystano wyniki badania *JAVELIN Bladder 100* pochodzące z oceny PFS według badacza. Jak wspomniano we wcześniejszej dyskusji, zarówno niezależna komisja ekspercka *ERG* działająca przy brytyjskiej agencji *NICE*, jak i eksperci kliniczni poproszeni o opinię przez Wnioskodawcę w trakcie oceny HTA dla awelumabu w Wielkiej Brytanii uznali tą ocenę za bliższą rzeczywistej praktyce klinicznej. Ostatecznie jednak z nie do końca jasnych pobudek, wariant podstawowy oceny według *NICE* wykorzystywał dane z oceny PFS według *BIRC*, dlatego też również w niniejszym opracowaniu dane z oceny według badacza wykorzystano wyłącznie w ramach dodatkowego wariantu analizy.

Analogicznie do dopasowania w wariantcie podstawowym, wartości statystycznych kryteriów dopasowania przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach.

Tabela 15. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących PFS – model do 8 tygodnia obserwacji, ocena według badacza.

Interwencja	Rozkład	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
AWE + BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	██	████	██
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██
BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	██	████	██
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██

¹⁾ Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Ponownie, w okresie do 8 tygodnia obserwacji najlepszym dopasowaniem w obu ramionach wykazał się **model Gompertza**. Pozostałe modele wykazywały się znacznie ($\Delta AIC/\Delta BIC > 10$) gorszym dopasowaniem, co *de facto* natychmiast wykluczyło je z dalszych rozważań.

Tabela 16. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących PFS – model od 8 tygodnia obserwacji, ocena według badacza.

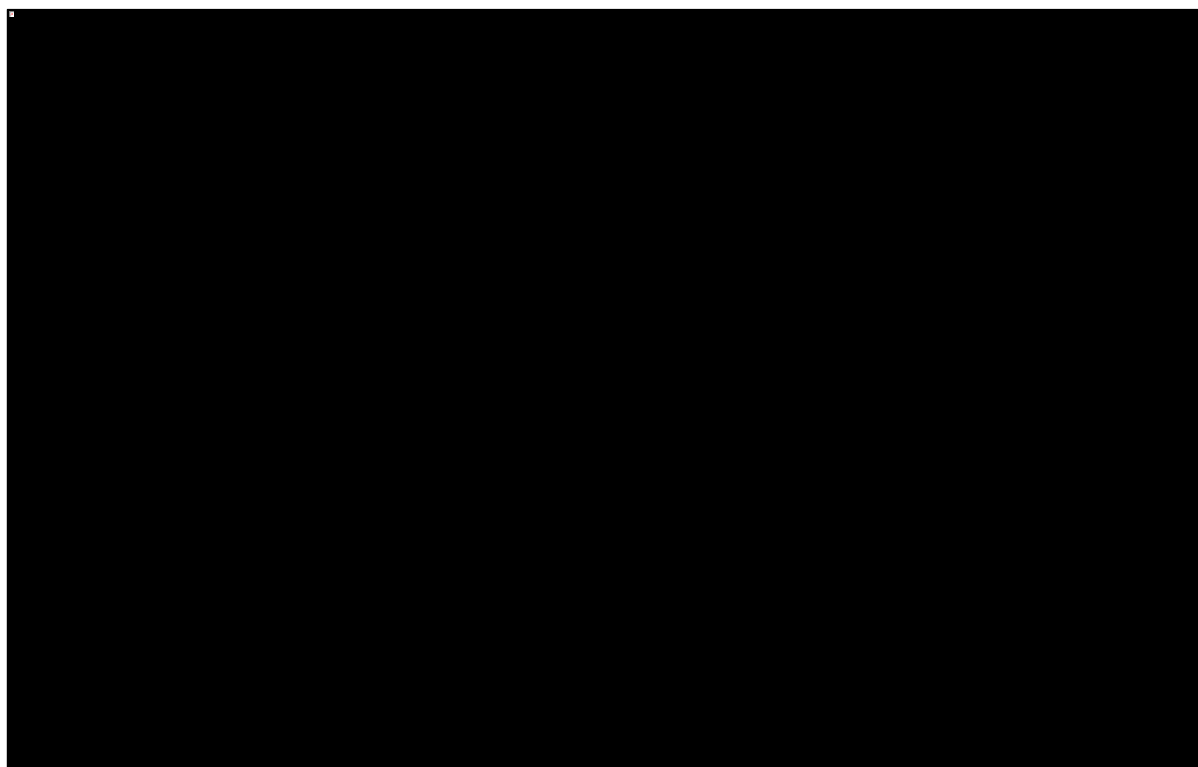
Interwencja	Rozkład	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
AWE + BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	██	████	██
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██
BSC	Weibulla	████	██	████	██
	Log-normalny	████	██	████	██
	Log-logistyczny	████	██	████	██
	Wykładniczy	████	██	████	██
	Uogólniony gamma	████	██	████	██
	Gompertza	████	██	████	██

¹⁾ Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Podobnie jak w wariancie podstawowym korzystającym z oceny PFS według badacza, do analizy w wariancie wrażliwości wybrano **model Weibulla**. Ponownie nie jest to model cechujący się najlepszym dopasowaniem do danych pierwotnych z okresu obserwacji w badaniu, jednakże modele log-normalny oraz uogólniony gamma, które istotnie lepiej dopasowały się do danych pierwotnych, generują niewiarygodnie optymistyczne prognozy przeżycia bez progresji, które znacznie wykraczają poza dopasowaną do ramienia AWE + BSC krzywą przeżycia całkowitego. W ramieniu BSC korzystano natomiast z najlepiej dopasowanego i generującego wiarygodną prognozę dla tego ramienia **modelu log-normalnego**.

Poniżej zamieszczono graficzną prezentację modeli PFS przyjętych w analizie.

Wykres 9. Przebieg złożonych modeli parametrycznych w ramach oceny przeżycia do progresji (PFS) – ocena badacza.



Prognozy czasu przeżycia bez progresji modelu parametrycznego dla ramienia BSC w ocenie badacza poddano walidacji w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego EORTC (*Bellmunt 2012, De Santis 2012*), ze względu na specyfikę badania obserwacyjnego prowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej, uznano, że bardziej właściwym postępowaniem będzie zestawienie ich w ramach walidacji z danymi PFS z oceny według badacza.

W zakresie PFS w badaniu EORTC dostępne były dane wyłącznie dla schematu gemcytabina + cisplatyna, który z tego względu potraktowano jako reprezentatywny dla standardowych schematów opartych na związkach platyny. Takie uproszczenie uznano jednak za wystarczające na potrzeby walidacji, gdyż podobne wyniki PFS uzyskano w dwóch innych badaniach II fazy w raku urotelialnym przy zastosowaniu m.in. schematu z udziałem karboplatyny (*Holmsten 2020, Park 2020*). Dane PFS z badania EORTC poddano modyfikacjom analogicznym, jak w przypadku przeżycia całkowitego (zob. Rozdział 6.2.1.1, str. 36). Krzywa ta, po zestawieniu z krzywą modelową dla ramienia BSC, potwierdziła bardzo dobre odzwierciedlenie danych rzeczywistych, gdyż wykorzystany złożony model parametryczny (Gompertz + log-normalny), w punkcie czasowym około 55 miesiąca generował wartość PFS odbiegającą od danych EORTC tylko o około 0,56 p.p. (zob. Tabela 17).

Tabela 17. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (PFS).

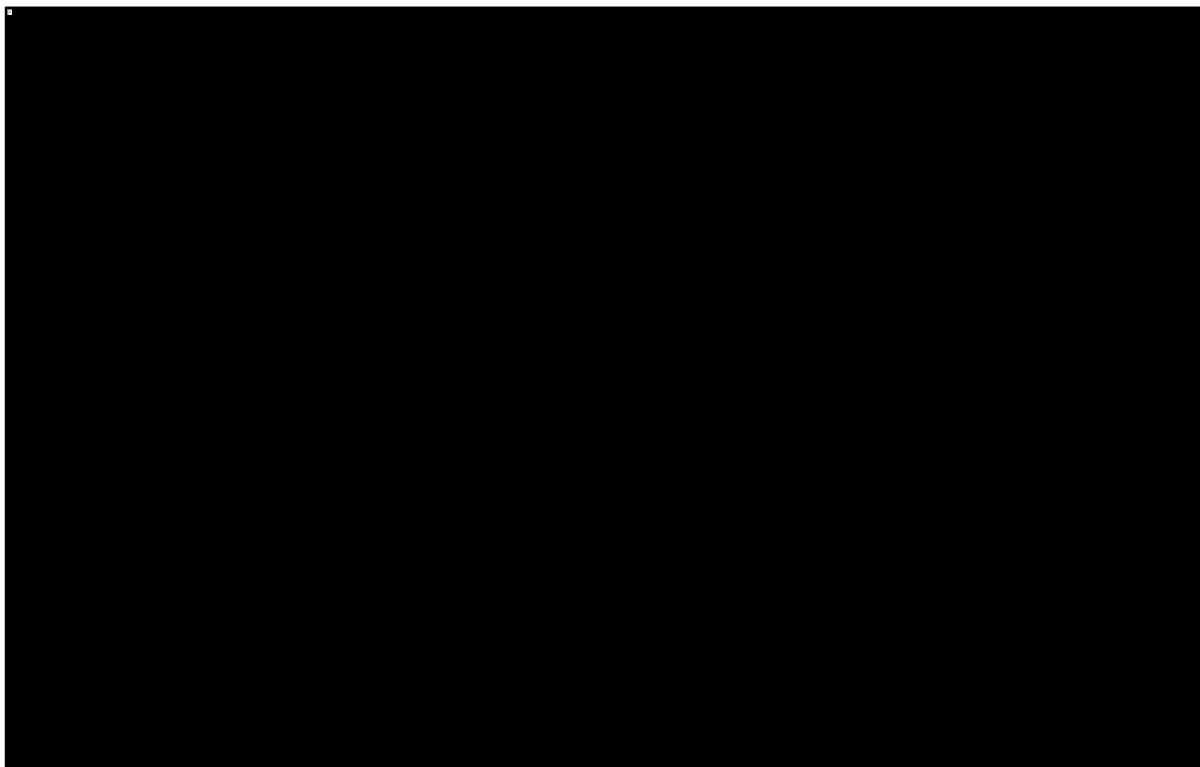
Komparator	Punkt odcięcia	Rozkład	5-letni PFS	10-letni PFS
AWE + BSC	Do 8 tygodnia	Gompertza	8,94% ¹⁾	2,61%
	Po 8 tygodniu	Weibulla		
BSC	Do 8 tygodnia	Gompertza	4,56% ¹⁾	2,27%
	Po 8 tygodniu	Log-normalny		
Zewnętrzna walidacja dla PFS w ramieniu BSC	-	Badanie EORTC	4%	b.d.

¹⁾ Odsetek w 55 miesiącu modelu dla zachowania zgodności z danymi z badania EORTC.

Również w ramach analizy wrażliwości, dla zapewnienia strukturalnej integralności modelu krzywe PFS poddano korekcie ograniczającej od dołu ryzyko progresji w danym cyklu przez ryzyko zgonu wyznaczone w oparciu o modelowaną krzywą przeżycia całkowitego.

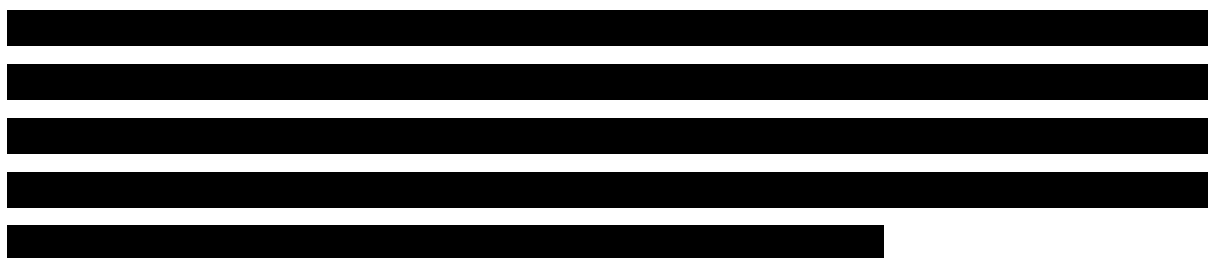
Wykorzystywane w analizie wrażliwości krzywe PFS po wspomnianej korekcie przedstawia poniższy wykres.

Wykres 10. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza wrażliwości.



6.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Modelowanie czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time-to-Treatment Discontinuation*) było konieczne wyłącznie do ramienia wnioskowanej interwencji, gdyż ze względu na charakter komparatora (leczenie wyłącznie objawowe) czas trwania leczenia nie jest w modelu powiązany z żadnym punktem końcowym (dotyczącym kosztów bądź efektów zdrowotnych).



W punkcie odcięcia danych (21 października 2019 r.) w badaniu *JAVELIN Bladder 100*, które jest podstawą obliczeń przeprowadzonych w niniejszej analizie, 24,3% (85/350) pacjentów w ramieniu

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AWE + BSC oraz 7,4% (26/350) w ramieniu BSC nadal otrzymywało zaplanowane leczenie. Główne przyczyny zakończenia udziału w badaniu podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Powody zakończenia udziału w badaniu *JAVELIN Bladder 100*.

Powód zakończenia udziału w badaniu	Ramię AWE + BSC	Ramię BSC
Progresja choroby	189 pacjentów (54,0%)	263 pacjentów (75,1%)
Zdarzenia niepożądane	39 pacjentów (11,1%)	2 pacjentów (0,6%)
Wycofanie się z badania	16 pacjentów (4,6%)	29 pacjentów (8,3%)
Zgon	5 pacjentów (1,4%)	14 pacjentów (4,0%)

Zarówno w ramieniu awelumabu, jak i w ramieniu kontrolnym dominującą przyczyną przerwania udziału w badaniu była progresja choroby. Ponad 11% pacjentów w ramieniu awelumabu przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, podczas gdy w ramieniu kontrolnym jedynie 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z tego powodu. Ogólnie, w ramieniu awelumabu 65,1% pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji choroby bądź wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy możliwości ekstrapolacji danych dotyczących TTD w badaniu rozważono trzy alternatywne metody:

- Standardowe dopasowanie krzywych parametrycznych do danych pierwotnych w postaci estymatora Kaplana-Meiera,
- Dopasowanie krzywej wykładniczej o medianie zgodnej z badaniem *JAVELIN Bladder 100*,
- Przybliżając czas trwania leczenia awelumabem krzywą czasu do progresji.

Biorąc pod uwagę przedstawione w Tabeli 18 powody zakończenia leczenia, przybliżenie polegające na modelowaniu czasu trwania leczenia przy pomocy krzywej PFS uznano za niewiarygodne, gdyż pomijało by ono około 24% przypadków zakończenia leczenia (z powodu progresji choroby udział w badaniu zakończyło 189/249 (75,9%) pacjentów w ramieniu AWE + BSC).

Podobnie na potrzeby niniejszej analizy zrezygnowano z modelowania TTD poprzez krzywą wykładniczą dopasowaną do mediany czasu ekspozycji na leczenie w badaniu *JAVELIN Bladder 100* – podejście to uznano za zbyt upraszczające, gdyż pomijałoby ono przebieg przerwania leczenia w czasie, co choćby w obliczu zaobserwowanego niejednostajnego tempa progresji (zob. Rozdział 6.2.2, str. 44) wydaje się być niewłaściwym podejściem do interpretacji danych pierwotnych.

Biorąc powyższe pod uwagę w analizie zdecydowano się skorzystać ze standardowej techniki dopasowywania modeli parametrycznych do danych pierwotnych w postaci estymatora Kaplana-Meiera.

W pierwszej kolejności przeprowadzono dopasowanie w sposób domyślny, tj. dobierając pojedynczy model do ekstrapolacji przebiegu leczenia w całym horyzoncie czasowym analizy.

Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw dokonano w oparciu o statystyczne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC), ale także mając na uwadze wykonaną wcześniej ekstrapolację przeżycia bez progresji. Narzucono również *a priori* ograniczenie dla ewentualnego modelu polegające na tym, że krzywa TTD nie może przecinać krzywej PFS.

Ocenę dopasowania testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

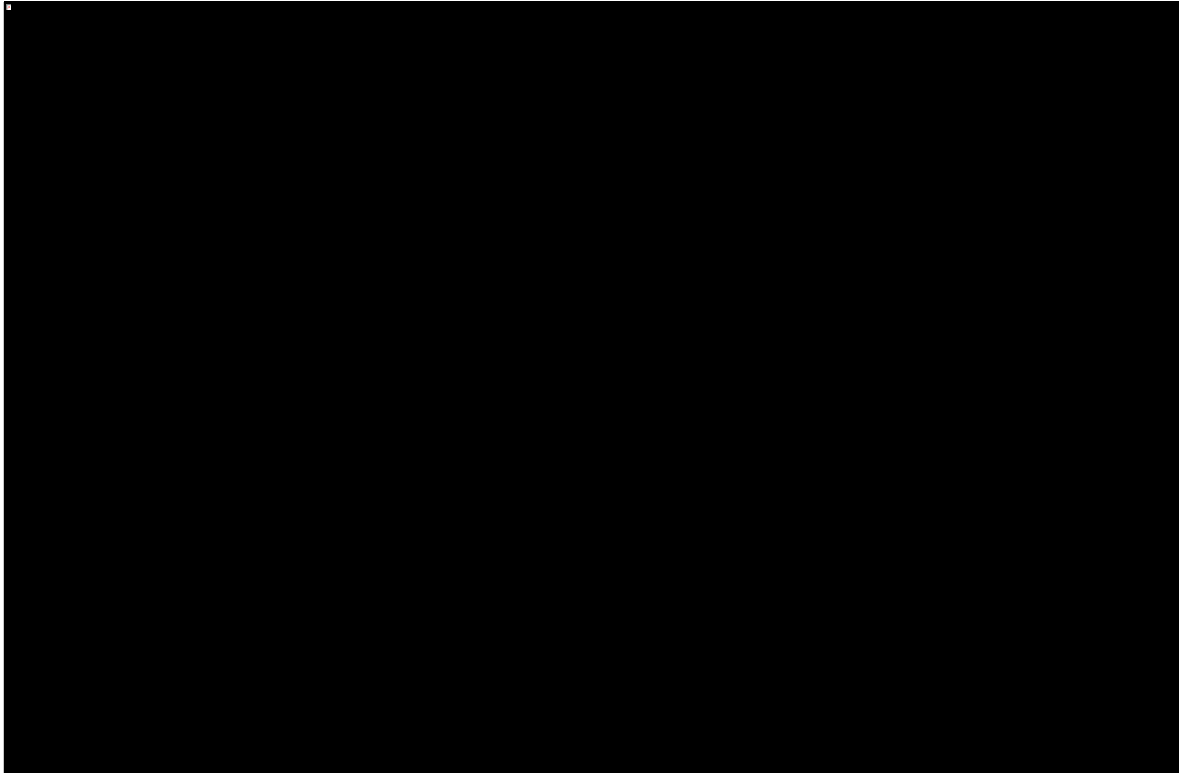
Tabela 19. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących TTD z oceną jakości dopasowania AIC/BIC.

Model parametryczny	Wartość AIC	$\Delta AIC^{1)}$	Wartość BIC	$\Delta BIC^{1)}$
Weibulla	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Wykładniczy	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████

¹⁾ Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Zgodnie z kryteriami AIC/BIC, najlepszym dopasowaniem w ramieniu awelumabu charakteryzowała się krzywa uogólniona gamma, która dopasowała się istotnie lepiej od pozostałych modeli. ██████████

Wykres 11. Ocena dopasowania krzywej parametrycznej do danych dotyczących TTD.



[Redacted text block]

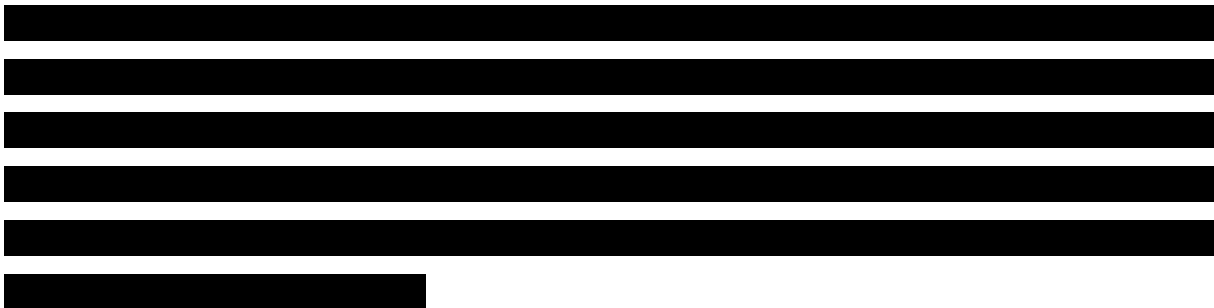
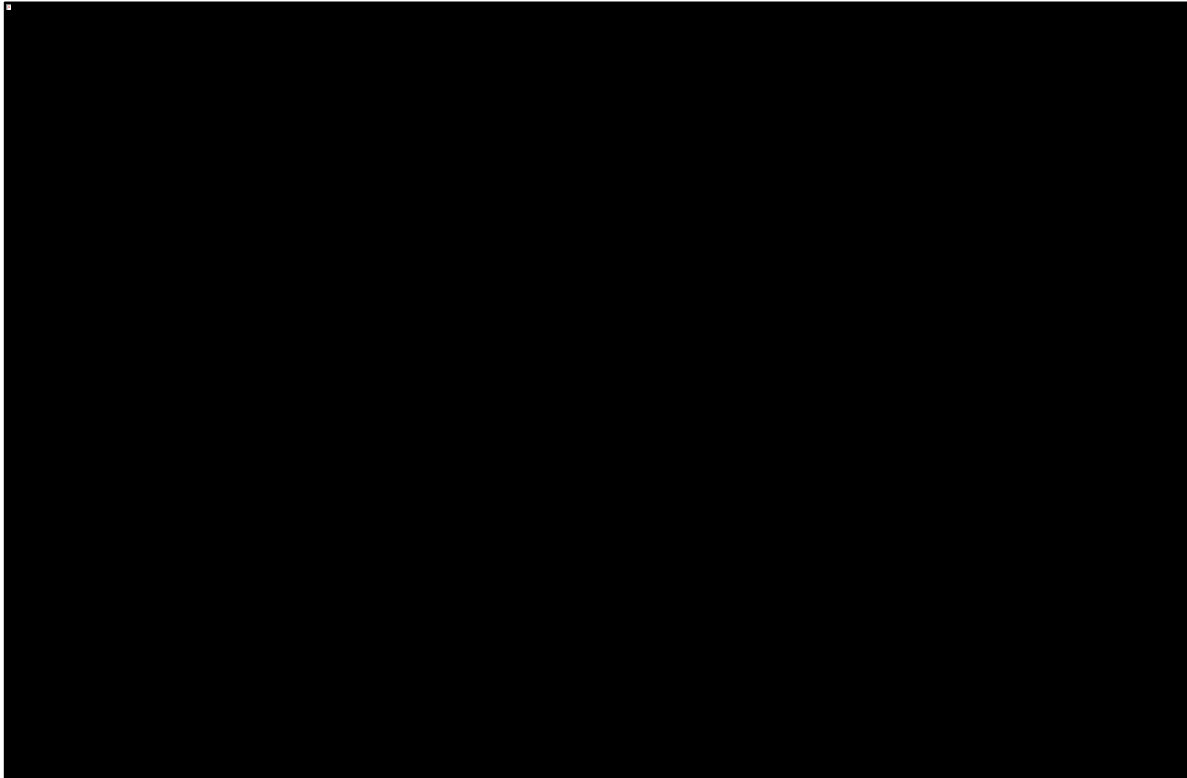
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 12. Przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla TTD (AWE + BSC).

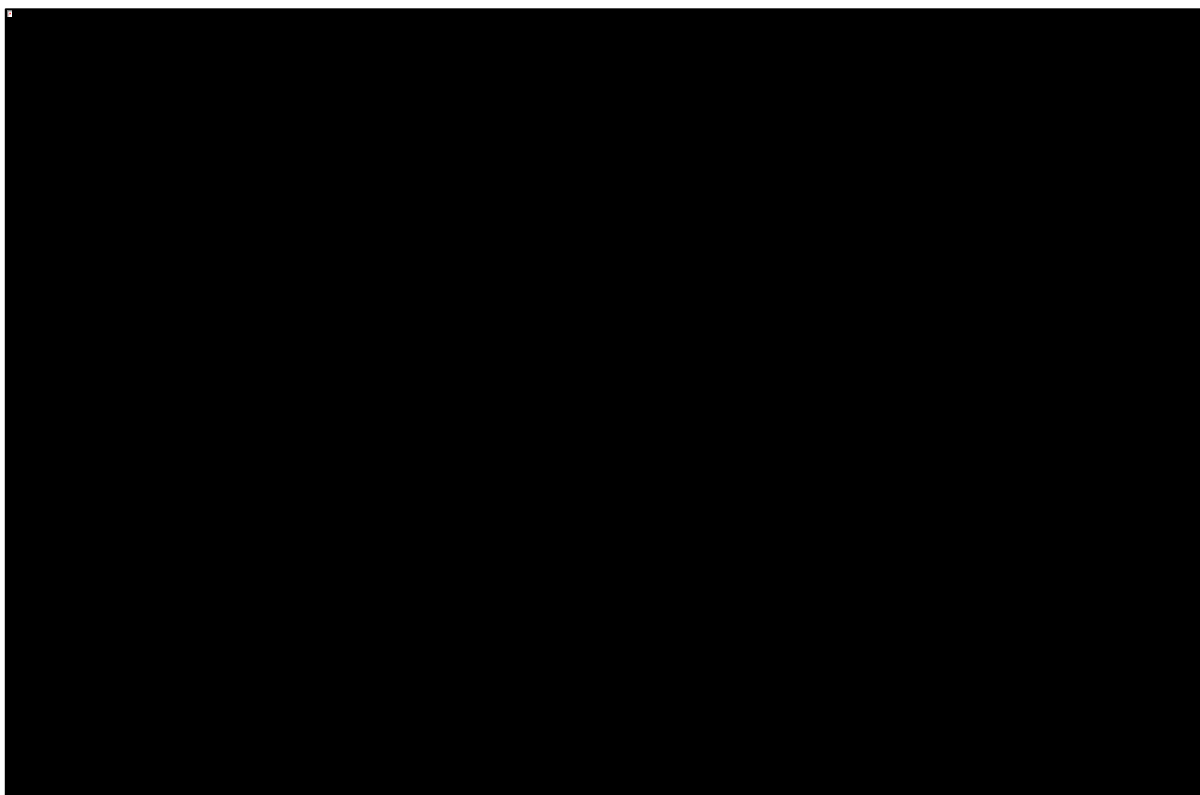


Na poniższym wykresie przedstawiono ostateczny kształt krzywej czasu do przerwania leczenia wykorzystywanej w ramach analizy podstawowej.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 13. ██████████ – analiza podstawowa.



W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym w całym okresie modelu wykorzystano krzywą wykładniczą.

6.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w ramach badania *JAVELIN Bladder 100* (łącznie w obu ramionach). Zdarzeniom niepożądanym przypisano w modelu koszt ich wystąpienia, związane ze wstępną diagnostyką danego zdarzenia. Koszt ten uwzględniano jednorazowo w pierwszym cyklu modelu, przyjmując, że większość z nich obserwowana jest właśnie w tym początkowym okresie leczenia, kiedy chorzy mają pierwszy kontakt z lekiem. Podejście jednorazowego naliczania kosztów tych zdarzeń wydaje się dużym uproszczeniem, jednak ze względu na niewielki wpływ na wyniki analizy uznano je za akceptowalne.

W obliczeniach wykorzystano częstości występowania epizodów poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które nie były dostępne w głównej publikacji dotyczącej badania *JAVELIN Bladder 100 (Powles 2020)*, w której zamieszczono jedynie odsetki pacjentów z danym zdarzeniem (które mogło u danego pacjenta wystąpić więcej niż jeden raz).

Tabela 20. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość (AWE + BSC)	Częstość (BSC)
Infekcja układu moczowego	31,0%	1,6%
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	2,90%	2,30%
Niedokrwistość (anemia)	4,40%	3,20%
Niedobór sodu	6,00%	2,60%
Podwyższony poziom lipazy	8,00%	6,00%
Podwyższony poziom amylazy	5,00%	1,80%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane jednorazowo; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 8.5, str. 72), związane ze wstępną diagnostyką oraz ewentualnym dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem.

7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia w modelu lat życia skorygowanych o jakość, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w niniejszej analizie, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS) i czas do zgonu > 30 dni;
- Okres wolny od progresji choroby (PFS) i czas do zgonu do 30 dni,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS) i czas do zgonu > 30 dni,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS) i czas do zgonu do 30 dni,
- Zgon,

natomiast nie uwzględniono obniżenia użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wynika to z faktu, że w analizie zdecydowano się wykorzystać wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone na podstawie oceny jakości życia w badaniu *JAVELIN Bladder 100*. Ocena ta w sposób naturalny zawiera w sobie wpływ zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w trakcie badania na jakość

życia pacjentów, a więc dodatkowe odrębne oszacowanie obniżenia użyteczności prowadziłyby do podwójnego naliczania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

7.1.1 Cel

Przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na raka urotelialnego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, dokonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują również, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest, aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności. Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie z dnia 29 października 2021 roku przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 21. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem zaawansowanego raka urotelialnego (mUC).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy na mUC	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wskazanie kliniczne	mUC	Wskazanie inna niż określone w kryteriach włączenia
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne i analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Inne niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: brak progresji, progresja lub mogące służyć do walidacji wartości użyteczności w w/w stanach.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabeli.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

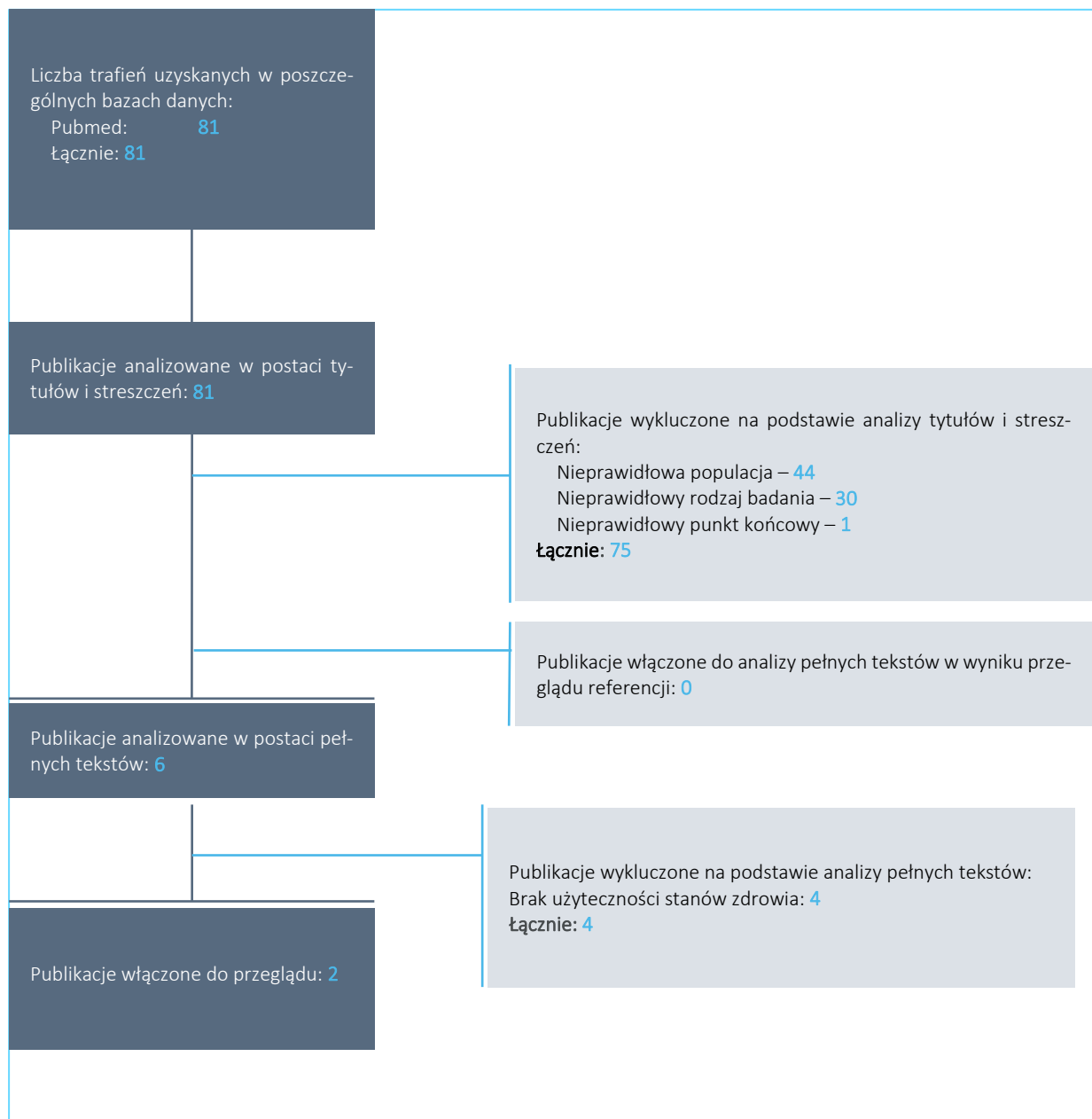
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka urotelialnego.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND (bladder OR urothelial OR urinary)	182 724
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	14 501
#3	#1 AND #2	82
Data wyszukiwania: 29 października 2021 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 82 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 14. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem mUC.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **2 publikacje**: *Necchi 2020* oraz *Patterson 2019*.

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 23. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Necchi 2020</i>	Publikacja mająca na celu przedstawienie HRQoL chorych z badania RCT <i>RANGE</i> , oceniającego skuteczności leczenia terapią skojarzoną ramucyrumabem (RAM) z docetakselem (DOC)	Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem urotelialnym którzy są oporni na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny Interwencja: RAM + DOC vs PBO + DOC	EQ-5D-5L	RAM + DOC: Wyjściowo: 0,77 (SD: 0,23) PBO + DOC: Wyjściowo: 0,78 (SD: 0,19)
<i>Patterson 2019</i>	Analiza kosztów-efektywności, w której wykorzystano wartości użyteczności z badania <i>KEY-NOTE-052</i>	Populacja: chorzy z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie Interwencja: I linia: pembrolizumab vs (1) karboplatyna + gemcytabina (2) gemcytabina	EQ-5D	Brak progresji: 0,842 Progresja: 0,800

W pracy *Necchi 2020* przedstawiono wartości użyteczności dla chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym którzy są oporni na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w czasie leczenia terapią skojarzoną ramucyrumabem z docetakselem lub decetakselm z placebo. Natomiast w badaniu *Patterson 2019* przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowia bez progresji oraz z progresją dla chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie. Pomimo, że użyteczności z badań *Necchi 2020* oraz *Patterson 2019* nie odpowiadają bezpośrednio stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu zostały włączone do przeglądu badań użyteczności stanów zdrowia w celu walidacji wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej. Proces wyboru zestawów użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.2 (str. 65).

7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *JAVELIN Bladder 100*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. W badaniu tym dane dotyczące jakości życia chorych z rakiem urotelialnym gromadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane uzyskane w badaniu *JAVELIN Bladder 100* konwertowano zgodnie z zaleceniami *NICE* na odpowiednie wartości indeksów użyteczności poprzez mapowanie standardowymi metodami na format EQ-5D-3L (*van Hout 2012*). Nie było możliwości wprowadzenia korekty dostępnego zestawu użyteczności o polskie normy populacyjne, gdyż autorzy adaptacji modelu

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

nie mieli dostępu do szczegółowych danych wejściowych, które można by skorygować o parametry lokalne w rodzaju rozkład wieku i płci.

W modelu centralnym rozważano dwa podejścia do oceny użyteczności: 3-stanowe i 5-stanowe. W pierwszym z nich dopasowano wartości użyteczności do wyróżnionych w modelu głównych stanów zdrowia (brak progresji, progresja, zgon), natomiast w drugim, dodatkowo wyróżniono podstany w zależności od czasu do zgonu chorego, z punktem odcięcia 30 dni.

W wariancie podstawowym analizy zgodnie z zaleceniami modelu centralnego wykorzystano wariant 5-stanowy, natomiast w analizie wrażliwości testowano również 3-stanowy wariant uproszczony.

Tabela 24. Parametry 5-stanowego modelu użyteczności stanów zdrowia.

Parametr modelu	Wartość
Brak progresji i > 30 dni do zgonu (referencja)	■
Progresja	■
≤ 30 dni do zgonu	■
Średnia użyteczność wyjściowa pacjentów (centralna)	■

Powyższy model jest opisany następującym równaniem:

$$\text{[Redacted Equation]}$$

gdzie:

- $x_{\text{progresja}}$ przyjmuje wartość 0 dla stanu bez progresji i wartość 1 dla stanu po progresji,
- $y_{\leq 30 \text{ dni do zgonu}}$ przyjmuje wartość 0 dla czasu do zgonu >30 dni oraz 1 dla czasu do zgonu do 30 dni,
- $u_{\text{różnica}}$ jest różnicą pomiędzy użytecznością wyjściową danego pacjenta, a średnią użytecznością w badaniu *JAVELIN Bladder 100*.

W przypadku modelu 3-stanowego, opisujące go równanie regresji jest uproszczone:

$$\text{[Redacted Equation]}$$

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników oszacowania wartości użyteczności.

Tabela 25. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania *JAVELIN Bladder 100*.

Zmienna	Wartość użyteczności			
	Średnia	Minimum	Maksimum	
Bez progresji	> 30 dni do zgonu	■	■	■
	≤ 30 dni do zgonu	■	■	■
	Bez podziału na czas do zgonu ¹⁾	■	■	■
Progresja	> 30 dni do zgonu	■	■	■
	≤ 30 dni do zgonu	■	■	■
	Bez podziału na czas do zgonu ¹⁾	■	■	■

¹⁾ Według modelu 3-stanowego.

W modelu ekonomicznym zróżnicowano pacjentów wyłącznie ze względu na status choroby, zakładając tym samym, że aktywne leczenie nie będzie miało wpływu na jakość życia pacjenta (poza przedłużeniem okresu bez progresji choroby).

Wybór badania *JAVELIN Bladder 100* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *JAVELIN Bladder 100* jest w pełni zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego; w szczególności, populacja badania *JAVELIN Bladder 100* obejmuje pacjentów w wyjściowym stanie sprawności ECOG 0-1, podczas gdy w badaniach odnalezionych w przeglądzie uwzględniano również chorych w gorszym stanie sprawności, co mogło mieć istotny wpływ na wskaźniki jakości życia związanej ze zdrowiem;
- Dane z badania *JAVELIN Bladder 100* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu (okres bez progresji / po progresji);
- Pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*);
- Brak wiarygodnych oszacowań użyteczności dla rozważanej populacji w publikowanych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, innych niż opracowania związane z ocenami agencji *NICE* (zob. Rozdział 7.1, str. 61).

W ramach analizy wrażliwości testowano również wartości skrajne przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia.

8 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (AWE + BSC, BSC),
- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (chemioterapia, monitorowanie),
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

8.1 Koszty ocenianych interwencji

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ oraz publikowanych przetargów:

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 listopada 2021 r. (MZ 21/10/2021),
- Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 29/09/2021),

Ceny jednostkowe produktu Bavencio (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 3 (str. 19). W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe awelumabu w warianttach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

kowego kosztu administracji ustalony jest zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi rozliczania świadczeń udzielanych w ramach programów lekowych (DGL 136/2021). Poniżej opisane koszty naliczono również dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Dla leków, które dostępne są w formie doustnej, tj. w postaci tabletek bądź kapsułek, założono, że wydanie leku będzie się odbywać w ramach standardowych wizyt związanych z monitorowaniem leczenia pacjenta, w związku z czym nie będzie ono generować dodatkowych kosztów.

W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku naliczono koszt jednego z dwóch świadczeń: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” w wysokości **389,92 zł** (DGL 91/2021), dla leków refundowanych poza programami lekowym lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w wysokości **486,72 zł** (DGL 136/2021), dla leków refundowanych w ramach programu lekowego (np. awelumab).

Tabela 27. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.

Sposób podania	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Komentarz
Doustnie	-	0,00 zł	Wydanie leku w ramach wizyt związanych z monitorowaniem leczenia.
Dożylnie (w ramach PL)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł	Przy każdej administracji leku
Dożylnie (poza PL)	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł	Przy każdej administracji leku

W przypadku awelumabu stosowanego we wlewie dożylnym trwającym 60 min, założono konserwatywnie rozliczenie świadczenia pojedynczej hospitalizacji, w trakcie której pacjent otrzyma wlew leku i będzie monitorowany w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych (np. reakcji w miejscu infuzji).

8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii podtrzymującej

Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia awelumabem w programie lekowym rozliczane będą przy pomocy ryczałtu diagnostycznego. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (zob. Załącznik 16.2. str. 120) jest zbliżony do zakresu diagnostyki w przypadku leczenia chorych w ramach istniejącego programu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” (załącznik B.56 do MZ 21/10/2021). Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w tym programie wynosi **2 758,08 zł** (DGL 136/2021).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 28. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi awelumabem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentów, u których rozliczane jest świadczenie
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2 758,08 zł	100%
Koszt na cykl modelu (1 tydzień)		52,86 zł	

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na tygodniowy cykl modelu, koszt ten wynosi **52,86 zł**.

Koszty diagnostyki i monitorowania przedstawione w Tabeli 28 uwzględniano w każdym cyklu modelu, proporcjonalnie do odsetka pacjentów kontynuujących leczenie, wyłącznie podczas stosowania terapii podtrzymującej.

8.4 Pozostałe koszty monitorowania leczenia

Po zakończeniu leczenia podtrzymującego awelumabem, a także już podczas obserwacji po odpowiedzi na 1L leczenia w ramieniu komparatora, chorzy z mUC mają realizowane dodatkowe świadczenia w celu monitorowania postępu choroby. W celu przybliżenia kosztów związanych z tym etapem leczenia przyjęto, że u chorych realizowana jest standardowa wizyta kontrolna raz na 3 miesiące, wizyta specjalistyczna raz na 6 miesięcy oraz badanie tomografii komputerowej również co 3 miesiące. Następnie w momencie stwierdzenia progresji choroby, model ekonomiczny zakłada naliczenie jednorazowych kosztów związanych z oceną chorego i podjęciem decyzji co do dalszego postępowania. Ponieważ postępowanie z chorym obejmuje rozszerzoną diagnostykę i prawdopodobnie konieczna jest realizacja wielu dodatkowych świadczeń, z braku dokładnych danych przyjęto, że koszty te w analizie może przybliżyć opisana wcześniej wysokość ryczałtu diagnostycznego w programie lekowym, tym razem ponoszona jednorazowo (dla uproszczenia cały ten koszt naliczono w jednym cyklu modelu, w obu ramionach modelu). Przyjęto, że na etapie progresji choroby wszyscy chorzy mają realizowane comiesięczne wizyty kontrolne u onkologa wraz z badaniem TK oraz wizyty specjalistyczne co 3 miesiące. Poniżej w tabeli zestawiono powyższe założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania leczenia.

Tabela 29. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z mUC.

Świadczenie	Przed progresją: aktywne leczenie (AWE + BSC)	Przed progresją: tylko BSC (również po zakończeniu terapii AWE)	Progresja: oba ramiona modelu
Standardowa wizyta kontrolna	-	Co 3 miesiące	Co miesiąc
Wizyta specjalistyczna	-	Co 6 miesięcy	Co 3 miesiące
Badanie TK	-	Co 3 miesiące	Co miesiąc
Ryczałt diagnostyczny	Rocznie (zob. Rozdział 8.3, str. 70)		Jednorazowo w momencie progresji

Koszt standardowej wizyty kontrolnej w poradni onkologicznej przyjęto na poziomie świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (*DSZO 129/2021*), wycenionego na 44,00 zł, natomiast wizyty specjalistycznej na poziomie świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (*DSZO 129/2021*), wycenionej na 75,00 zł. W przypadku tomografii komputerowej do jej rozliczenia wykorzystano świadczenie „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego” (*DSOZ 182/2019*).

Tabela 30. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z UC poza programem lekowym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenie	Wycena jednostkowa
5.30.00.0000002	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 zł
5.30.00.0000011	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 zł
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00 zł

8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w przynajmniej jednej grupie w badaniu *JAVELIN Bladder 100* lub łącznie w obu z nich. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia uwzględnionych w analizie.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni koszt jednostki hospitalizacji w dopasowanej do danego zdarzenia niepożądanego odpowiedniej jednorodnej grupie pacjentów (JGP) w 2020 roku. Koszt ten oszacowano na podstawie danych NFZ opublikowanych w ramach serwisu internetowego *statystyki.nfz.gov.pl*.

Tabela 31. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Infekcja układu moczowego	868,81 zł	Przyjęto, że: 50% chorych wymagana jest hospitalizacja (L07 zakażenia nerek lub dróg moczowych; wycena 1 662,61 zł), 50% wymaga wizyty specjalistycznej (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; wycena 75,00 zł)
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	309,90 zł	Przyjęto, że: 10% chorych wymagana jest hospitalizacja (G18 przewlekłe choroby wątroby bez pw; wycena 2 702,95 zł), 90% wymaga wizyty specjalistycznej (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; wycena 44,00 zł)
Niedokrwistość (anemia)	2 324,05 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2020 r: S05 (liczba hospitalizacji: 8 225; średnia wartość hospitalizacji: 5 866,41 zł) S06 liczba hospitalizacji: 16 094; średnia wartość hospitalizacji: 1 908,92 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 12 967; średnia wartość hospitalizacji: 592,37 zł) ważona liczbą hospitalizacji.
Niedobór sodu	1 002,12 zł	Przyjęto, że: 50% chorych wymagana jest hospitalizacja (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe; wycena 1 960,24 zł), 50% wymaga wizyty specjalistycznej (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; wycena 44,00 zł)
Podwyższony poziom lipazy	309,90 zł	Oszacowanie jak w przypadku fosfatazy alkalicznej
Podwyższony poziom amylazy	309,90 zł	Oszacowanie jak w przypadku fosfatazy alkalicznej

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 6.4 (str. 59) wyznaczono średnie miesięczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz komparatora.

Tabela 32. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
AWE + BSC	263,79 zł
BSC	164,74 zł

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu, przyjmując, że zdarzenia niepożądane występują zwykle znacząco częściej w początkowym okresie leczenia.

8.6 Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby

Koszty dalszych linii leczenia systemowego raka urotelialnego (tj. po progresji choroby w trakcie terapii porównywanymi interwencjami) oszacowano w oparciu o następujące założenia:

- W obu ramionach przyjęto rozkład pozostałych chemioterapii na podstawie badania *JAVELIN Bladder 100* (zob. Tabela 33, poniżej), z pominięciem terapii nierefundowanych w Polsce, których udziały zostały proporcjonalnie rozdystrybuowane między pozostałymi terapiami w celu uwzględnienia kosztów leczenia wszystkich pacjentów,
- Poza kosztami substancji czynnych uwzględniono koszty podania leków (wszystkie uwzględnione substancje podawane są dożylnie, stąd założono podanie w warunkach hospitalizacji jednodniowej) oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii (zob. Tabela 37, poniżej),
- Schematy dawkowania ustalono na podstawie literatury i charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych; szczegółowe obliczenia znajdują się w załączonym modelu ekonomicznym, w zakładce „*Micro Costing*”,
- Ze względu na niewielki wpływ na wyniki analizy przyjęto upraszczające podejście, że koszty dalszego leczenia naliczane są jednorazowo w momencie przejścia do stanu progresja, przy czym do modelu wprowadzono ważony odsetkami chorych koszt kolejnej terapii, bez różnicowania na etapie której linii jest ona stosowana.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały poszczególnych substancji czynnych, stosowanych w ramach terapii po progresji choroby w badaniu *JAVELIN Bladder 100* (dane poufne od Wnioskodawcy).

Tabela 33. Substancje czynne stosowane w dalszych liniach leczenia w badaniu *JAVELIN Bladder 100*.

Schemat	AWE + BSC	BSC
atezolizumab	2,03%	22,69%
niwolumab	0,00%	8,33%

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Schemat	AWE + BSC	BSC
pembrolizumab	■	■
durwalumab	■	■
cisplatyna	■	■
karboplatyna	■	■
gemcytabina	■	■
docetaksel	■	■
paklitaksel	■	■
pemetreksed	■	■
Suma	■	■

W oparciu o powyższe udziały, w dalszych obliczeniach przyjęto strukturę udziałów poszczególnych terapii przedstawioną w Tabeli 34, pomijając substancje nierefundowane w tym wskazaniu w Polsce, przypisując ich udziały pozostałym schematom, proporcjonalnie do ich pierwotnego udziału.

Tabela 34. Substancje czynne stosowane w dalszych liniach leczenia przyjęte w modelu.

Substancja czynna	AWE + BSC	BSC
atezolizumab	■	■
niwolumab	■	■
pembrolizumab	■	■
durwalumab	■	■
cisplatyna	■	■
karboplatyna	■	■
gemcytabina	■	■
docetaksel	■	■
paklitaksel	■	■
pemetreksed	■	■
Suma	■	■

Powyższe wartości nie sumują się do 100%, gdyż część chorych mogła otrzymać terapię skojarzoną obejmującą dwa leki, bądź też więcej niż jedną linię dalszego leczenia.

Na podstawie charakterystyki populacji docelowej przedstawionej w Rozdziale 6.1 (str. 34) oraz standardowego dawkowania poszczególnych substancji czynnych, oszacowano ich całkowite zużycie przypadające na jednego chorego z rakiem urotelialnym, przedstawione w poniższej tabeli.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 35. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia mUC.

Substancja czynna	Droga podania	Dawkowanie	Dawka na podanie	Liczba podań/ cykl (3 tyg.)
cisplatyna	IV	70 mg/m ²	131 mg	1
karboplatyna	IV	AUC = 4,5	423 mg	1
gemcytabina	IV	1 000 mg/m ²	1 866 mg	2
docetaksel	IV	100 mg/m ²	187 mg	1
paklitaksel	IV	150 mg/m ²	280 mg	1
pemetreksed	IV	500 mg/m ²	933 mg	1

Wycenę jednostkową substancji czynnych oparto o dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia za miligram substancji czynnej publikowane przez NFZ (ostatnia publikacja: *DGL 29/09/2021*). NFZ publikuje wyceny jednostkowe w interwale miesięcznym. Ze względu na niekiedy znaczne wahania cenowe w kolejnych miesiącach, zdecydowano się w analizie wykorzystać średnie ceny jednostkowe z ostatnich sześciu miesięcy (styczeń 2021-lipiec 2021). Ważenie cen z tego okresu przeprowadzono przy wykorzystaniu wykładniczej średniej kroczącej, która przypisuje najwyższe wagi nowym obserwacjom – zapewnia to, że w przypadku zaobserwowania trendu cenowego (wzrostowego bądź spadkowego), przyjęta w analizie cena jest zbliżona do wartości z ostatniego okresu, nie zaś do wartości historycznych.

Poniżej przedstawiono ceny jednostkowe wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 36. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia mUC.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy
Cisplatyna	0,2159 zł/mg
Karboplatyna	0,5110 zł/mg
Gemcytabina	0,7775 zł/mg
Docetaksel	0,0475 zł/mg
Paklitaksel	0,3606 zł/mg
Pemetreksed	0,4752 zł/mg

Przyjęto, że koszty monitorowania chemioterapii będą rozliczane poprzez świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (*DGL 91/2021*), z częstotliwością co miesiąc, w czasie trwania leczenia (maksymalnie 6 cykli 21-dniowych). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi zatem **270,40 zł**.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 37. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (DGL 91/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena / miesiąc
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w obu ramionach modelu. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz „*Micro Costing*”).

Tabela 38. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji.

	AWE + BSC	BSC
Średni całkowity koszt leczenia po progresji	6 633,07 zł	6 178,86 zł

Średni koszt leczenia po progresji po terapii awelumabem lub bez leczenia podtrzymującego oszacowano na poziomie odpowiednio **6 633,07 zł** i **6 178,86 zł**.

8.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentów zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną.

Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER2 (AE *Kisqali 2017*). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jedną pacjentkę. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” za lata 2018-2020, wynoszący 110,3% (zob. Załącznik 16.3, str. 124).

Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na **13 941,89 zł** (= 12 638,06 zł × 110,3%).

Tabela 39. Koszty opieki końca życia.

Kategoria	Wartość [zł]	Komentarz
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	13 941,89 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2020 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie zgonu pacjenta.

9 Walidacja modelu

9.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,

- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12 (str. 93).

9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań ekonomicznych dotyczących zastosowania awelumabu we wskazaniu do leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (zob. Rozdział 4, str. 21). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w ramach dyskusji (zob. Rozdział 14, str. 114).

9.3 Walidacja zewnętrzna

Istotnym elementem walidacji zewnętrznej była przeprowadzona w ramach analizy przeżycia walidacja dopasowanych modeli parametrycznych z długookresowymi badaniami obserwacyjnymi (zob. Rozdział 6.2, str. 35). Nie odnaleziono innych (poza *JAVELIN Bladder 100*) długookresowych badań dotyczących zastosowania awelumabu w leczeniu raka urotelialnego, dlatego porównanie zgodności wyników modelowania w ramieniu wnioskowanej interwencji z bezpośrednimi dowodami empirycznymi innymi niż badanie RCT nie było możliwe, wykonano natomiast walidację modeli uzyskanych dla ramienia BSC, względem dostępnych danych klinicznych. W wyniku opisanej walidacji dokonano wyboru właściwych modeli parametrycznych, generujących wiarygodne długoterminowe prognozy przeżycia dla wariantu podstawowego niniejszej analizy.

W ramach szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono natomiast badań obserwacyjnych pozwalających zwalidować inne punkty końcowe (np. czas do zakończenia leczenia).

10 Zestawienie parametrów modelu

10.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 tydzień	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek/mediana	██████████	Raport z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> (dane niepublikowane, udostępnione w modelu centralnym)
Średnia masa ciała	██████████	
Odsetek mężczyzn	██████	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)	██████████	
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla AWE + BSC	Krzywa parametryczna (log-normalna)	Modelowanie przeżycia na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> dotyczących podgrupy pacjentów nie leczonych awelumabem po progresji choroby
Krzywa OS dla BSC	Krzywa parametryczna (log-normalna)	Modelowanie przeżycia na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>
Krzywa PFS dla AWE + BSC	Składana krzywa parametryczna (do 8 tyg. – Gompertza, następnie Weibulla)	Modelowanie przeżycia na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> (BICR)
Krzywa PFS dla BSC	Składana krzywa parametryczna (do 8 tyg. – Gompertza, następnie log-normalna)	Modelowanie przeżycia na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> (BICR)
Krzywa TTD dla AWE + BSC	Krzywa składana (krzywa Kaplana-Meiera, a gdy < 15% chorych na leczeniu – krzywa wykładnicza, maksymalny czas leczenia 5 lat)	Modelowanie przeżycia na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 20, str. 60)	Badanie JAVELIN Bladder 100
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i > 30 dni do zgonu”		Badanie JAVELIN Bladder 100
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i ≤ 30 dni do zgonu”		Badanie JAVELIN Bladder 100
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i > 30 dni do zgonu”		Badanie JAVELIN Bladder 100
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i ≤ 30 dni do zgonu”		Badanie JAVELIN Bladder 100
Parametry kosztowe		
Koszt awelumabu		Cena jednostkowa: dane od wnioskodawcy, cena hurtowa, zawierająca 8% VAT i 5% marżę hurtową
Dawkowanie awelumabu	800 mg/14 dni	ChPL Bavencio
Czas trwania terapii	Zgodnie z krzywą Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą wykładniczą, z maksymalnym czasem leczenia 5 lat	Badanie JAVELIN Bladder 100, założenie własne
Koszty podania leków w programie lekowym (AWE)	486,72 zł (wlew dożylny 60 min. – tryb hospitalizacji 1-dniowej)	DGL 136/2021
Koszty podania chemioterapii (dalsze linie leczenia)	389,92 zł (za każdy dzień podania leków)	DGL 91/2021
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (AWE)	2 758,08 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.56 (DGL 136/2021)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł / miesiąc	DGL 91/2021
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 31, str. 73)	Założenia własne oparte m.in. o średni koszt jednostki hospitalizacji w dopasowanej do zdarzenia grupie JGP
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AWE + BSC)	263,79 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne (zob. Rozdział 8.5, str. 72).
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (BSC)	164,74 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne (zob. Rozdział 8.5, str. 72).
Koszt specjalistycznej wizyty monitorującej (poza programem lekowym)	75,00 zł	DSZO 129/2021
Koszt wizyty kontrolnej (onkolog)	44,00 zł	DSZO 129/2021
Koszt badania TK	192,00 zł	DSOZ 182/2019
Pozostałe koszty związane z wystąpieniem progresji choroby	2 758,08 zł (jednorazowo)	Przyjęto na poziomie rocznego ryczałtu w programie B.56 (DGL 136/2021)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Średni koszt dalszego leczenia po progresji (AWE + BSC)	6 633,07 zł	Obliczenia własne (zob. Rozdział 8.6, str. 74)
Średni koszt dalszego leczenia po progresji (BSC)	6 178,86 zł	Obliczenia własne (zob. Rozdział 8.6, str. 74)
Koszt opieki końca życia	13 941,89 zł (jednorazowo)	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2020

10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości podzielono na dwie części – **kierunkową** oraz **scenariuszową**.

Do analizy kierunkowej wybrano parametry, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki modelu (np. użyteczności stanów zdrowia). Dla każdego wybranego do tej analizy parametru wyznaczono wartość minimalną oraz maksymalną (źródła tego oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli), testując w ten sposób wpływ niepewności precyzji oszacowania wartości wejściowej na wyniki modelu.

Tabela 41. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5,0% (koszty) 3,5% (wyniki)	0,0% (koszty) 0,0% (wyniki)	5,0% (koszty) 5,0% (wyniki)	Zalecane w AOTMiT 2016; założenie własne
2	Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i > 30 dni do zgonu”	■	■	■	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. JAVELIN Bladder 100
3	Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	■	■	■	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. JAVELIN Bladder 100
4	Użyteczność w stanie „Progresja choroby i > 30 dni do zgonu”	■	■	■	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. JAVELIN Bladder 100
5	Użyteczność w stanie „Progresja choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	■	■	■	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. JAVELIN Bladder 100
6	Koszty związane z podaniem leków	390 zł	195 zł	585 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło oszacowania zmienności
7	Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie	2 758 zł	1 379 zł	4 137 zł	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)
8	Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	270 zł	135 zł	406 zł	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)
9	Koszty dalszego leczenia po progresji	AWE + BSC: 6 633 zł BSC: 6 179 zł	AWE + BSC: 3 317 zł BSC: 3 089 zł	AWE + BSC: 9 950 zł; BSC: 9 268 zł	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)
10	Koszty opieki terminalnej	13 942 zł	6 971 zł	20 913 zł	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)
11	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	AWE + BSC: 264 zł BSC: 165 zł	AWE + BSC: 132 zł BSC: 82 zł	AWE + BSC: 396 zł BSC: 247 zł	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)

Oprócz analizy kierunkowej przeprowadzono także analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia bądź zestawy danych (np. zestawy użyteczności z alternatywnego źródła). Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń na wyniki modelowania.

Tabela 42. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Horyzont czasowy analizy 15 lat	20 lat	15 lat	Założenie własne
S.2	Horyzont czasowy analizy 10 lat	20 lat	10 lat	Założenie własne
S.3	Krzywe OS dla AWE + BSC i BSC: model log-logistyczny	Model log-normalny	Model log-logistyczny	Alternatywne dopasowanie krzywych OS
S.4				Alternatywne założenie własne
S.5	Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model log-normalny	Model Weibulla	Model log-normalny	Alternatywne dopasowanie krzywych PFS
S.6	Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model Weibulla	Model log-normalny	Model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych PFS
S.7	Wykorzystanie danych PFS z oceny INV	<u>Źródło</u> : dane pierwotne z oceny niezależnej komisji	<u>Źródło</u> : dane pierwotne z oceny badacza	Alternatywne źródło danych

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.8	AWE + BSC: OS na podstawie wyników populacji ITT	<u>Krzywa OS</u> : według wyników podgrupy pacjentów <u>Krzywa TTD</u> : ograniczona krzywą PFS	<u>Krzywa OS</u> : według wyników w populacji ITT <u>Krzywa TTD</u> : brak ograniczenia krzywą PFS	Alternatywne założenie własne
S.9	Krzywa TTD: brak ograniczenia czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywne założenie własne
S.10	Krzywa TTD: modelowanie przy pomocy krzywej wykładniczej	[REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywne dopasowanie krzywych TTD
S.11	Krzywa OS: uwzględnienie zanikania efektu po 8 latach od rozpoczęcia leczenia	Brak odgórnie narzuconego limitu czasu trwania efektu AWE + BSC na OS	Po 8 latach od rozpoczęcia leczenia następuje wyrównanie ryzyka zgonu w danym cyklu modelu w ramieniu AWE + BSC z ramieniem BSC (HR = 1)	Alternatywne założenie własne – efekt utrzymuje się do 3 lat od zakończenia leczenia przy przyjęciu maksymalnej długości terapii (5 lat)
S.12	Dawkowanie AWE	<u>Dawka stała</u> 800 mg/14 dni	<u>Dawka zależna od masy ciała</u> 10 mg/kg m.c./14 dni	Pierwotny schemat dawkowania wykorzystywany w badaniu <i>JAVELIN Bladder 100</i>
S.13	Model użyteczności	5-stanowy	3-stanowy	Alternatywny sposób opracowania danych pierwotnych z badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>

10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wybranym parametrom modelu, dla których możliwe było wyznaczenie zakresu zmienności, przypisano odpowiednie rozkłady probabilistyczne: normalny (wielo- lub jednowymiarowy), log-normalny, beta lub gamma. O doborze rozkładu decydował oczekiwany przebieg zmienności danego parametru, przykładowo dla parametrów, których wartości mogą oscylować w zakresie od 0 do 1, takich jak wartości użyteczności stanów zdrowia, przypisywano rozkład

beta. W przypadku kiedy nie posiadano danych o zakresie zmienności danego parametru (rozumianego jako błąd standardowy oszacowania), arbitralnie przyjmowano, że wynosi on 10% wartości średniej.

Po przypisaniu odpowiednich rozkładów, w ramach analizy wrażliwości ustawiono model w tryb probabilistyczny, generując ciąg liczb losowych dla każdego parametru, na podstawie którego ustalano wartość danego parametru (według przypisanego mu rozkładu). Wynik każdej iteracji modelu zapisywano, poddając ostatecznej analizie wyniki z **2 000 iteracji modelu**.

W poniższej tabeli przedstawiono założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej.

Tabela 43. Założenia dotyczące metodyki analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Założenia w analizie probabilistycznej
Analiza przeżycia	Parametrom dopasowanych krzywych parametrycznych przypisano wielowymiarowe rozkłady normalne , w których zmienność wyznaczono w oparciu o macierze wariancji-kowariancji pomiędzy parametrami modeli, wyznaczonych przy pomocy rozkładu Choleskiego.
Parametry kosztowe	Kosztom jednostkowym przypisano rozkłady parametryczne gamma , o arbitralnym zakresie zmienności równym 10% wartości podstawowej. Parametrom dotyczącym zużycia zasobów przypisano rozkłady beta (gdy dotyczyły one odsetka pacjentów wymagających wykorzystania danego zasobu). W ramach analizy probabilistycznej nie manipulowano jednostkowymi kosztami lekowymi.
Udziały w kolejnych liniach leczenia	Udziałom poszczególnych interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przypisano rozkłady beta , o arbitralnym zakresie zmienności równym 10% wartości podstawowej. Dodatkowo manipulowano również czasem trwania leczenia po progresji, przypisując temu parametrowi rozkład gamma .
Użyteczności stanów zdrowia	Wartościom użyteczności stanów zdrowia przypisano rozkłady beta , o zmienności wyznaczonej na podstawie błędów standardowych ich oszacowania.

Szczegółowe zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych przedstawiono w dołączonym do analizy skoroszybie Microsoft Excel® zawierającym model ekonomiczny w zakładce 'Parameters'.

11 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*) dla produktu Bavencio.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

11.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 44).

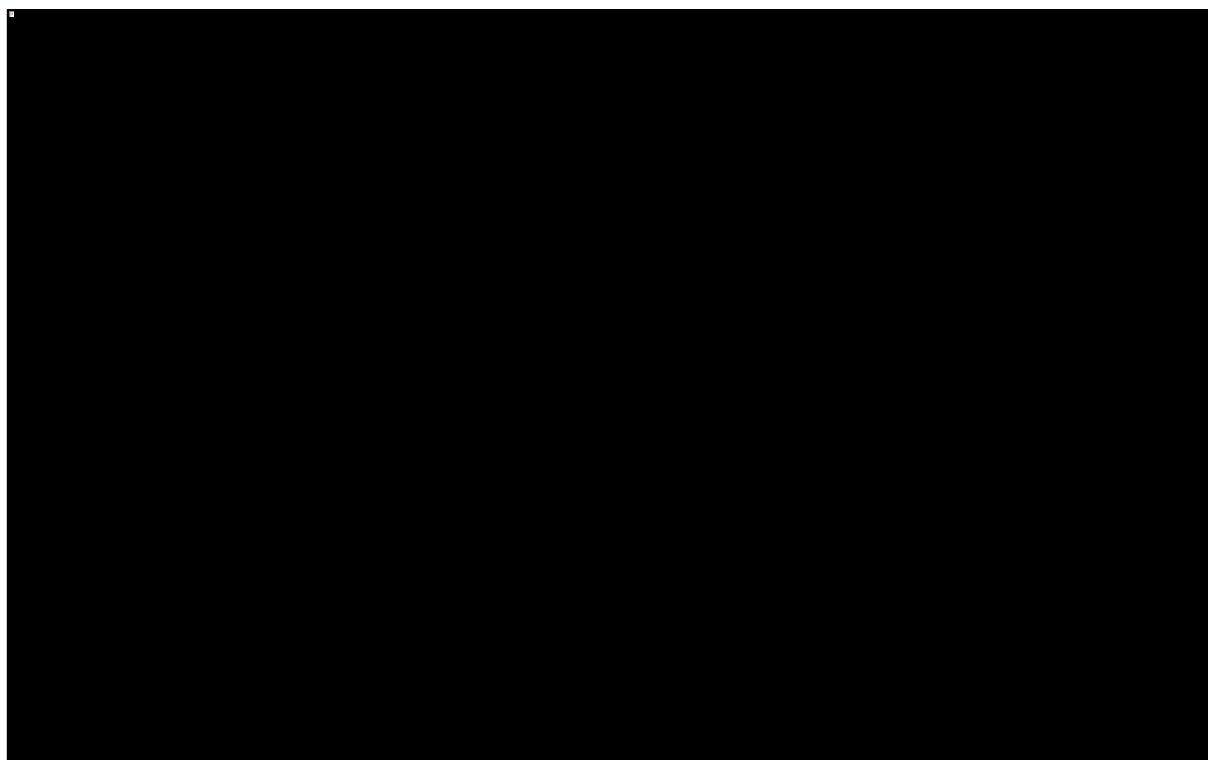
Tabela 44. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt AWE + BSC	Koszt BSC	Różnica (AWE + BSC vs BSC)
Koszty lekowe (z uwzględnieniem RSS)	████████		████████
		0 zł	
Koszty lekowe (bez uwzględnienia RSS)	████████		████████
Koszty podania	11 103 zł	0 zł	11 103 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	264 zł	165 zł	99 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	9 170 zł	3 648 zł	5 522 zł
Koszty przy wystąpieniu progresji	2 699 zł	3 445 zł	-745 zł
Koszty dalszego leczenia	3 439 zł	4 223 zł	-784 zł
Koszty opieki terminalnej	11 897 zł	13 282 zł	-1 385 zł
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	████████		████████
		24 762 zł	
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	████████		████████

Dominujący udział w kosztach całkowitych w ramieniu wnioskowanej interwencji stanowią koszty związane z leczeniem podtrzymującym, w szczególności koszty refundacji leku Bavencio [REDACTED], które odpowiadają za [REDACTED] kosztów w tym ramieniu. W ramieniu komparatora, ze względu na brak aktywnego leczenia podtrzymującego i krótki prognozowany okres przeżycia (jedynie około 1,5 roku, zob. Tabela 45) dominującym składnikiem kosztów są koszty opieki terminalnej (53,6% kosztów), a na drugim miejscu znajdują się koszty leczenia po progresji, które odpowiadają za 45,7% kosztów w tym ramieniu.

Wizualnie prognozowany podział kosztów w obu ramionach zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 15. Udział poszczególnych kategorii kosztowych w ramionach modelu.



Koszty inkrementalne w wysokości [REDACTED] generowane są w trakcie leczenia podtrzymującego i związane są przede wszystkim z kosztami lekowymi. W modelu w ramieniu komparatora nie naliczano kosztów aktywnego leczenia, więc kwota refundacji leku Bavencio w całości wchodzi w skład kosztów inkrementalnych. Przedłużenie przeżycia oraz czasu wolnego od progresji prowadzi do oszczędności w kategoriach dalszego leczenia oraz opieki terminalnej (łącznie około 3 tys. zł), są one jednak istotnie niższe od prognozowanych wydatków płatnika na aktywne leczenie podtrzymujące w ramieniu wnioskowanej interwencji.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kolejna Tabela 45 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

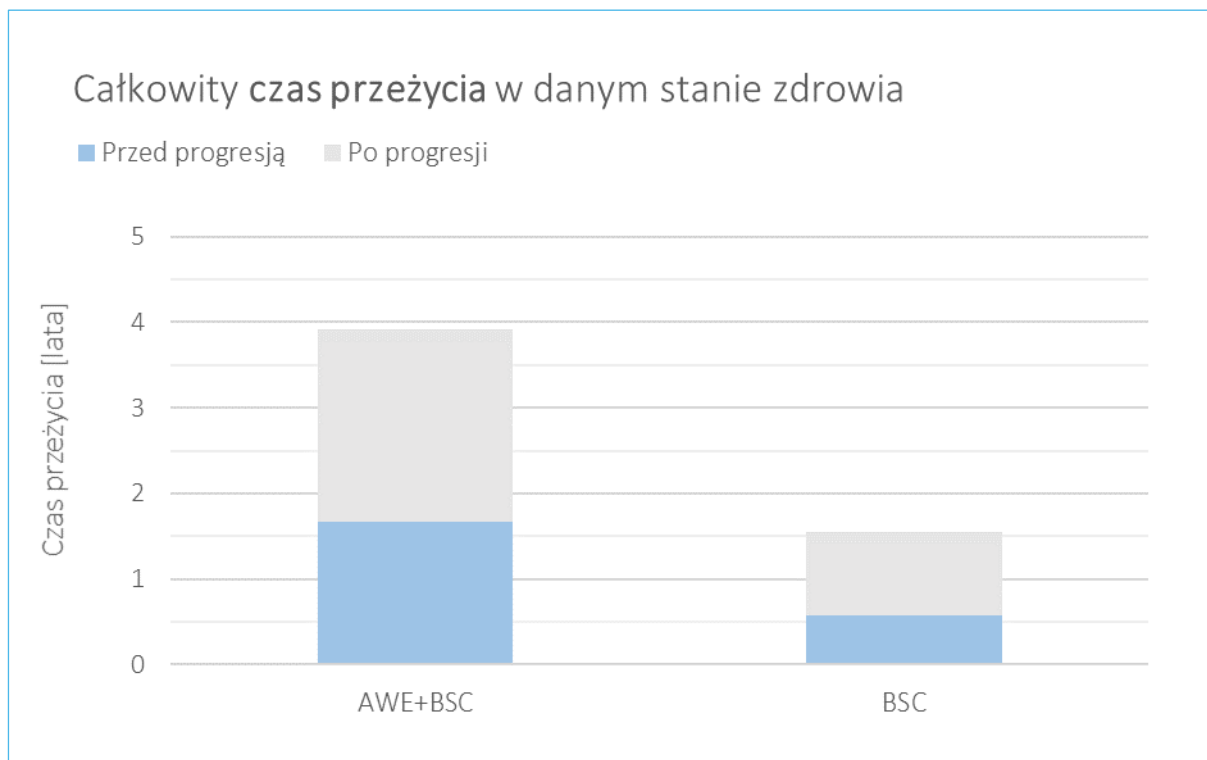
Tabela 45. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	AWE + BSC	BSC	Różnica (AWE + BSC vs BSC)
Średni czas przeżycia całkowitego, w tym:	3,92 lat	1,54 roku	2,38 lat
Średni czas przeżycia wolnego od progresji	1,66 roku	0,57 roku	1,09 roku
Średni czas przeżycia po progresji	2,25 roku	0,97 roku	1,28 roku
Średni czas trwania leczenia	0,88 roku	0,39 roku	0,50 roku
Lata życia skorygowane o jakość, w tym:¹⁾	2,52 QALY	1,07 QALY	1,46 QALY
W stanie przed progresją ¹⁾	1,14 QALY	0,42 QALY	0,72 QALY
W stanie po progresji ¹⁾	1,38 QALY	0,64 QALY	0,73 QALY
Uzyskane lata życia:¹⁾	3,44 LY	1,48 LY	1,96 LY

¹⁾ Wynik zdyskontowany.

Zastosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w miejsce obecnego standardu postępowania (obserwacji pacjenta) prowadzi do uzyskania dodatkowych **1,46 QALY**, co równoważnie oznacza wzrost prognozowanych lat życia skorygowanych o jakość o **133%** względem obecnego standardu leczenia. Prognozowany średni czas przeżycia całkowitego wynosi kolejno 3,92 lat w ramieniu AWE + BSC oraz 1,54 roku w ramieniu BSC. Oznacza to, że w przypadku zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym prognozuje się przedłużenie czasu życia pacjenta o prawie **2 lata**. Skalę efektu zdrowotnego wnioskowanej interwencji dobrze obrazuje kolejny wykres, na którym łatwo zaobserwować, że prognozowany w ramieniu komparatora całkowity czas przeżycia nie przekracza czasu przeżycia do progresji w przypadku zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem.

Wykres 16. Zestawienie prognozowanego czasu przeżycia w ramionach modelu.



Reasumując, prognozuje się, że ewentualna refundacja awelumabu (lek Bavencio) w ramach terapii podtrzymującej mUC będzie się wiązało z istotnym wzrostem kosztów leczenia podtrzymującego – co wynika w głównej mierze z braku obecnie refundowanych opcji aktywnego leczenia w tym wskazaniu, a także ze znacznym przedłużeniem czasu przeżycia pacjentów oraz poprawą ich jakości życia.

11.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Tabela 46 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności terapii podtrzymującej AWE + BSC u chorych z rakiem urotelialnym bez progresji po 1L chemioterapii opartej na związkach platyny względem braku takiego leczenia (leczenie wyłącznie objawowe/obserwacja pacjenta), w przeliczeniu na jednego pacjenta, z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności.

Kategoria	AWE + BSC	BSC	Wyniki inkrementalne
Koszty całkowite (z RSS)	██████████		██████████
		24 762 zł	
Koszty całkowite (bez RSS)	██████████		██████████
Lata życia skorygowane o jakość	2,522 QALY	1,067 QALY	1,455 QALY
Lata życia	3,444 LY	1,481 LY	1,963 LY
ICUR [zł/QALY]		██████████	
ICER [zł/LYG]		██████████	

Zastosowanie terapii podtrzymującej z udziałem awelumabu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ na jednego leczonego (██████████). Inkrementalny efekt zdrowotny strategii AWE + BSC względem BSC wynosi natomiast **1,455 QALY**, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. Tabela 45, str. 88).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu awelumabu zamiast wyłącznie obserwacji chorych oszacowano na ██████████. Uzyskana wartość ICUR znajduje się ██████████ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 166 758 zł/QALY.

Warto zauważyć, że w obecnej sytuacji w Polsce brak jest refundowanych aktywnych opcji leczenia podtrzymującego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, w związku z czym w ramach analizy w ramieniu komparatora przyjęto, że pacjenci podlegają wyłącznie obserwacji stanu zdrowia. Porównanie z brakiem leczenia w oczywisty sposób musi prowadzić do (istotnych) kosztów inkrementalnych dla płatnika. Awelumab jest pierwszą i na ten moment jedyną opcją leczenia podtrzymującego u pacjentów z mUC, o udowodnionej skuteczności klinicznej (m.in. wpływie na czas przeżycia całkowitego) w ramach badania klinicznego III fazy (*NICE 2021*). Jednocześnie, rozważany problem zdrowotny i proponowane leczenie można zakwalifikować jako leczenie końca życia (prognozowana w ramieniu BSC długość dalszego przeżycia wynosi średnio 1,5 roku). Terapia podtrzymująca awelumabem znacząco (o około 2 lata) przedłuża prognozowane średnie przeżycie, jednakże w dalszym ciągu w ramieniu wnioskowanej interwencji prognozowany średni czas przeżycia wynosi jedynie 4,2 roku. W przypadku terapii ukierunkowanych na problemy zdrowotne charakteryzowane jako terapia końca życia, wykazanie kosztowej efektywności przy przyjęciu standardowego progu opłacalności jest często bardzo trudne (podobny problem dotyczy również chorób sierocych) – wynika to bezpośrednio z faktu, że nawet istotne relatywne przedłużenia czasu przeżycia w stosunku do obecnego standardu leczenia prowadzi do niskich wartości bezwzględnych osiągniętych efektów zdrowotnych. Niemniej jednak, w przeprowadzonej analizie uzyskano wynik wskazujący na kosztową efektywność terapii podtrzymującej z udziałem awelumabu.

11.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Bavencio w postaci fiolek á 10 ml zawierających 200 mg awelumabu (20 mg/ml), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).



Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Bavencio, 1 fiol. a 10 ml (200 mg)	████████	████████

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).



12 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Kierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

12.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla porównania z komparatorem (BSC), w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Bavencio.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 10.2 (str. 82).

12.1.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

12.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 48. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).

Wariant		Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy		██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	█	██████
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	██████	25 757	██████	2,868	1,111	1,757	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,404	1,050	1,354	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i > 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,503	1,060	1,443	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,539	1,073	1,466	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,520	1,066	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,524	1,068	1,455	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i > 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,495	1,055	1,440	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,549	1,079	1,470	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,520	1,064	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,524	1,070	1,454	██████	██████	██████

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant		Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy		██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	█	██████
Koszty związane z podaniem leków	min	██████	23 060	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	26 464	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym	min	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	██████	24 639	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 886	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	██████	22 651	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	26 874	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej	min	██████	18 121	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	31 403	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	min	██████	24 680	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 845	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████

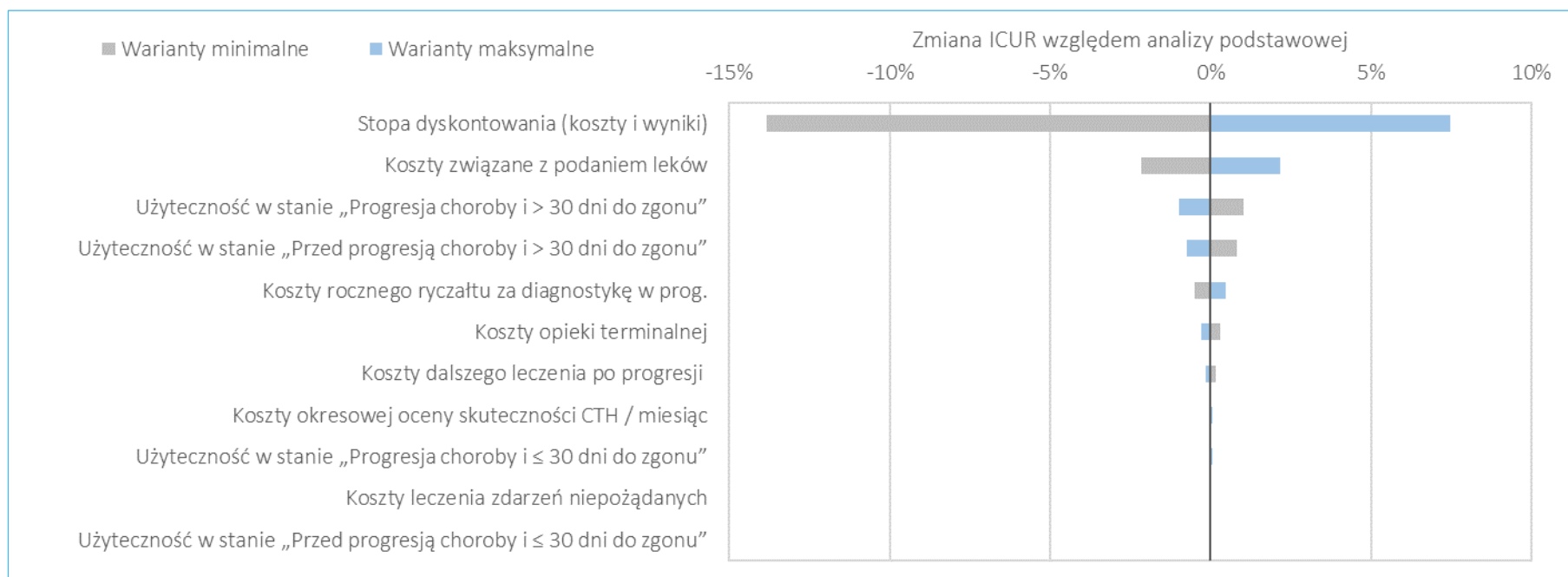
W każdym wariantcie AW awelumab w terapii podtrzymującej **pozostawał strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora**. W większości wariantów koszt uzyskania dodatkowego QALY był ██████████

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Najniższą wartość wskaźnika ICUR odnotowano z kolei w ramach wariantu bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych – [czarna klatka] (niższą o 13,8% względem analizy podstawowej). Pozostałe warianty analizy kierunkowej nie doprowadziły do istotnych zmian w wartości wskaźnika ICUR – wahał się on w nich w zakresie $\pm 2,2\%$. Wykres 17 w sposób graficzny obrazuje wyniki kierunkowej analizy wrażliwości.

Wykres 17. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości (wariant z RSS).



12.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).

Wariant		Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy		██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	█	██████
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	██████	25 757	██████	2,868	1,111	1,757	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,404	1,050	1,354	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i > 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,503	1,060	1,443	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,539	1,073	1,466	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,520	1,066	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,524	1,068	1,455	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i > 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,495	1,055	1,440	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,549	1,079	1,470	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie „Progresja choroby i ≤ 30 dni do zgonu”	min	██████	24 762	██████	2,520	1,064	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	24 762	██████	2,524	1,070	1,454	██████	██████	██████
Koszty związane z podaniem leków	min	██████	23 060	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
	max	██████	26 464	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant		Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy		■	24 762	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym	min	■	24 762	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
	max	■	24 762	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	■	24 639	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
	max	■	24 886	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	■	22 651	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
	max	■	26 874	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
Koszty opieki terminalnej	min	■	18 121	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
	max	■	18 121	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	min	■	24 680	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■
	max	■	24 845	■	2,522	1,067	1,455	■	■	■

Interpretacja wyników w ramach wariantu bez uwzględnienia RSS nie różni się znacząco od interpretacji przedstawionej w poprzednim podrozdziale. Ze względu na wyższy udział kosztów lekowych w kosztach inkrementalnych w tym wariantcie, scenariusze dotyczące zmiany kosztów jednostkowych i/lub zużycia zasobów w innych kategoriach kosztowych mają w nim mniejszy wpływ na wyniki analizy.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

12.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

12.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (AWE + BSC vs BSC).

Wariant	Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	█	██████
Horizont czasowy analizy 15 lat	██████	24 749	██████	2,445	1,065	1,380	██████	██	██████
Horizont czasowy analizy 10 lat	██████	24 684	██████	2,275	1,057	1,218	██████	██	██████
Krzywe OS dla AWE + BSC i BSC: model log-logistyczny	██████	24 736	██████	2,376	1,069	1,307	██████	██	██████
████████████████████	██████	26 323	██████	2,522	1,526	0,996	██████	██	██████
Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model log-normalny	██████	24 762	██████	2,525	1,067	1,458	██████	██	██████
Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model Weibulla	██████	24 600	██████	2,522	1,068	1,454	██████	██	██████
Wykorzystanie danych PFS z oceny BICR	██████	24 760	██████	2,651	1,067	1,584	██████	██	██████
████████████████████	██████	24 631	██████	2,116	1,067	1,049	██████	██	██████

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant	Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████		██████
████████████████████	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
████████████████████	██████	24 704	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Krzywa OS: uwzględnienie zaniżania efektu po 8 latach od rozpoczęcia leczenia	██████	24 762	██████	2,367	1,067	1,300	██████	██████	██████
Dawkowanie AWE	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Model użyteczności	██████	24 762	██████	2,512	1,073	1,438	██████	██████	██████

Część testowanych w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości założeń miała zdecydowany wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Dwa scenariusze o największym wpływie na wartość wskaźnika ICUR to kolejno scenariusz, w którym przyjęto, że leczenie awelumabem nie będzie przerywane w przypadku progresji choroby u pacjenta (w którym korzystano z danych z pełnej populacji badania *JAVELIN Bladder 100*) – odnotowano w nim ██████████ ██████████ Y oraz scenariusz, w którym nie uwzględniono korekty OS w ramieniu BSC o stosowanie inhibitorów PD-L1 w trakcie leczenia po progresji w badaniu *JAVELIN Bladder 100* (████████████████████). Obie korekty uwzględniono w analizie podstawowej, ze względu na warunki refundacyjne w Polsce – kolejno ograniczenie stosowania awelumabu w ramach zaproponowanego programu lekowego (zob. Załącznik 16.2, str. 120) oraz brak refundacji inhibitorów PD-L1 w ramach wskazania leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (MZ 21/10/2021). Brak uwzględnienia tych korekt w ramach analizy wrażliwości prowadzi zatem do scenariuszy nieodpowiadających warunkom obowiązującym w ramach systemu refundacji w Polsce i należy je traktować wyłącznie informacyjnie – w szczególności dotyczy to korekty w ramieniu kontrolnym,

Bavencio (awelumab)

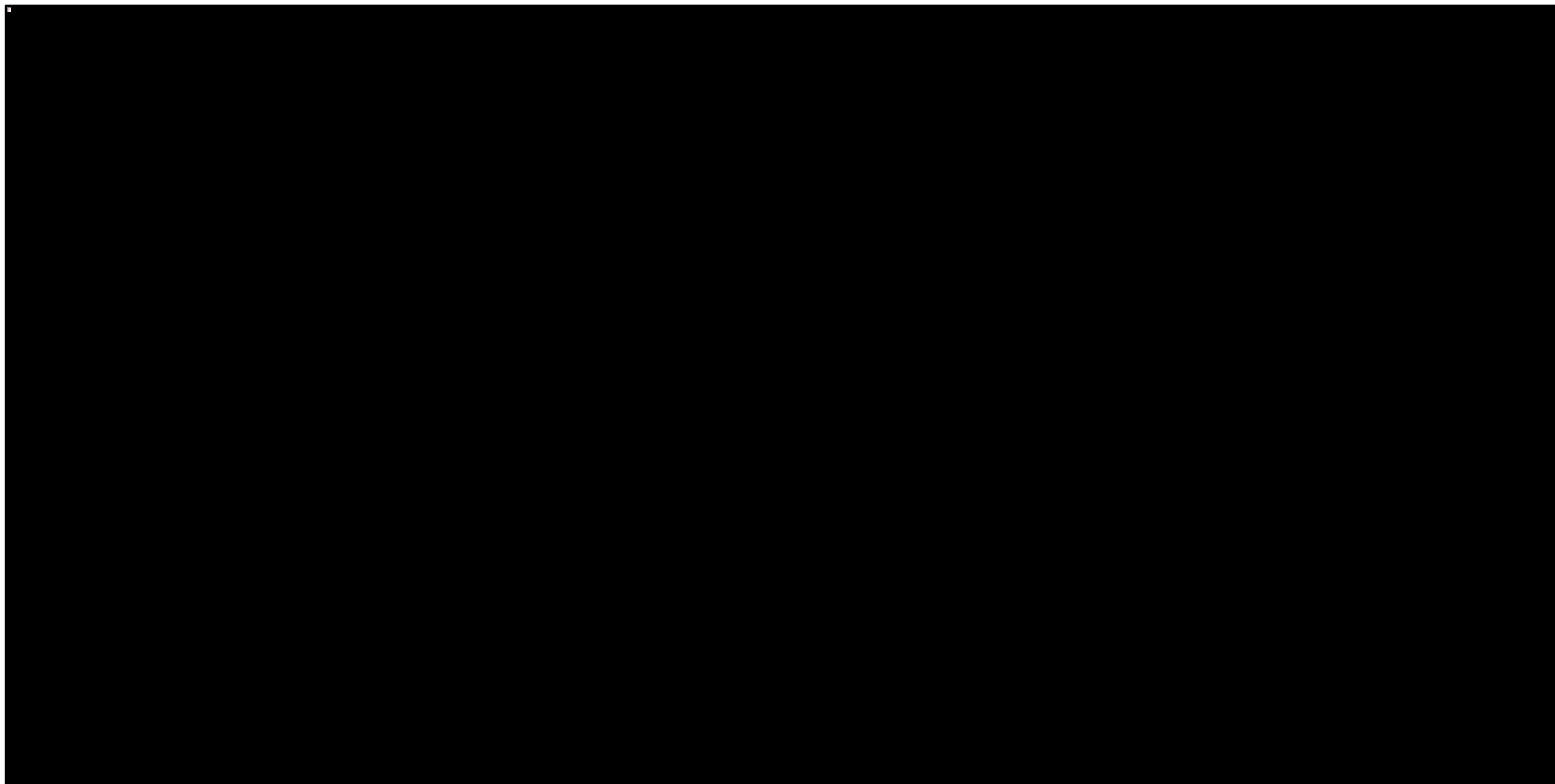
w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

bez której zakłada się stosowanie wysoko skutecznych w tym wskazaniu inhibitorów PD-L1, co ma wpływ na przedłużenie przeżycia całkowitego, bez jednoczesnego naliczenia ich kosztów w ramieniu komparatora.

Skrócenie horyzontu czasowego o 5 lat (do 15 lat) miało umiarkowany wpływ na wynik końcowy (wzrost ICUR o 5%), jednak bardziej drastyczne skrócenie go o połowę (do 10 lat) było trzecim w kolejności scenariuszem o największym wpływie na wyniki (doprowadziło do wzrostu ICUR o 19%, do wartości [REDACTED]). Poza omówionymi scenariuszami wyniki analizy były stabilne (zmiany wartości ICUR nie przekroczyły 15%).

Na następnej stronie przedstawiono na wykresie w sposób graficzny wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.

Wykres 18. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (wariant z RSS).



Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

12.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy scenariuszowej w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).

Wariant	Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████		██████
Horizont czasowy analizy 15 lat	██████	24 749	██████	2,445	1,065	1,380	██████	██████	██████
Horizont czasowy analizy 10 lat	██████	24 684	██████	2,275	1,057	1,218	██████	██████	██████
Krzywe OS dla AWE + BSC i BSC: model log-logistyczny	██████	24 736	██████	2,376	1,069	1,307	██████	██████	██████
Krzywa OS dla BSC: bez korekty o stosowanie inh. PD-L1	██████	26 323	██████	2,522	1,526	0,996	██████	██████	██████
Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model log-normalny	██████	24 762	██████	2,525	1,067	1,458	██████	██████	██████
Krzywa PFS (> 8 tyg.) dla AWE + BSC i BSC: model Weibulla	██████	24 600	██████	2,522	1,068	1,454	██████	██████	██████
Wykorzystanie danych PFS z oceny BIRC	██████	24 760	██████	2,651	1,067	1,584	██████	██████	██████
████████████████████	██████	24 631	██████	2,116	1,067	1,049	██████	██████	██████
████████████████████	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant	Koszt (AWE + BSC) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AWE + BSC)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Bavencio (200 mg)
Podstawowy	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	█	██████
████████████████████	██████	24 704	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Krzywa OS: uwzględnienie zanikania efektu po 8 latach od rozpoczęcia leczenia	██████	24 762	██████	2,367	1,067	1,300	██████	██████	██████
Dawkowanie AWE	██████	24 762	██████	2,522	1,067	1,455	██████	██████	██████
Model użyteczności	██████	24 762	██████	2,512	1,073	1,438	██████	██████	██████

Interpretacja wyników w ramach wariantu bez uwzględnienia RSS nie różni się znacząco od interpretacji przedstawionej w poprzednim podrozdziale. Ze względu na wyższy udział kosztów lekowych w kosztach inkrementalnych w tym wariantcie, scenariusze dotyczące zmiany kosztów jednostkowych i/lub zużycia zasobów w innych kategoriach kosztowych mają w nim mniejszy wpływ na wyniki analizy.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

12.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 10.3 (str. 84). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 2 000 niezależnych symulacji w każdym wariancie analizy (z bądź też bez uwzględnienia RSS).

12.2.1 Warianc z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Bavencio.

Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej – warianc z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	AWE + BSC	BSC	Wyniki inkrementalne
Koszty całkowite	██████████	24 780 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	2,519 QALY	1,072 QALY	1,446 QALY
ICUR [zł/QALY]		██████████	

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ względem komparatora (analiza podstawowa: ██████████, różnica -0,14%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano jedynie -0,6% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych -0,7%. Demonstruje to szybką zbieżność wyników średnich do wartości z analizy podstawowej.

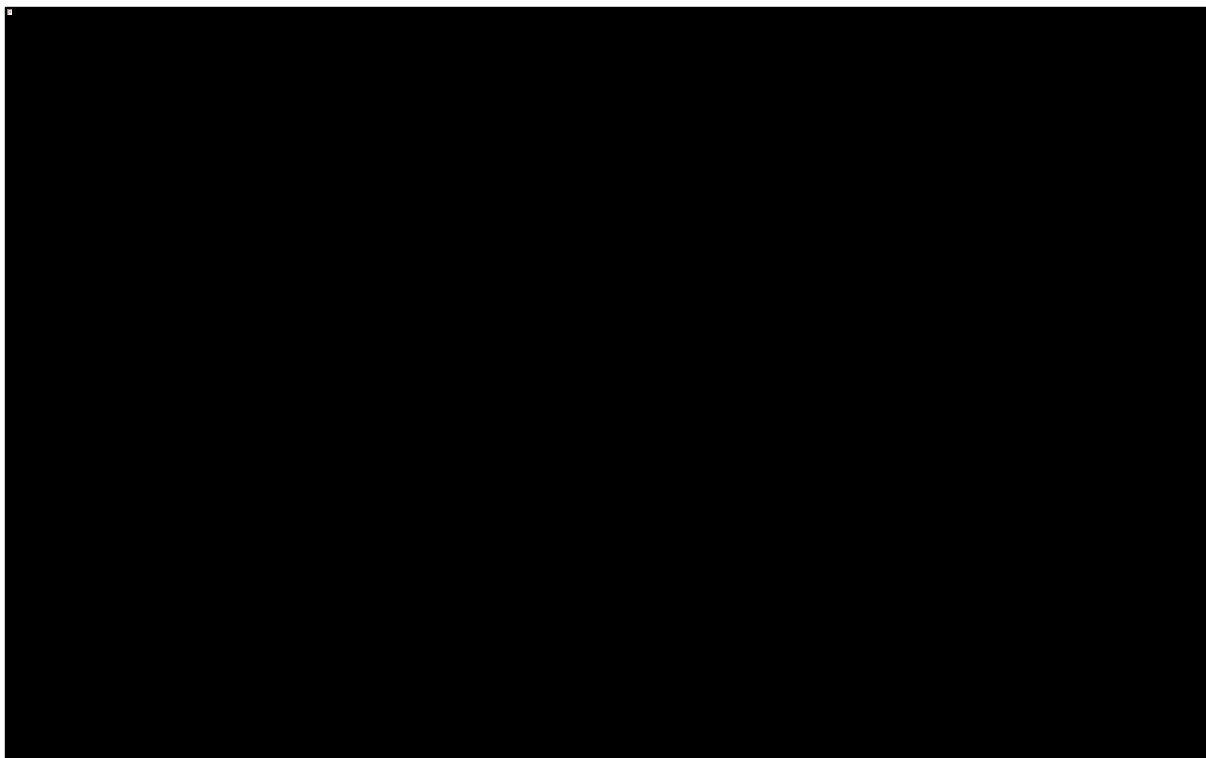
W kolejnej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie 2 000 iteracji przedziały ufności dla wyników inkrementalnych analizy probabilistycznej (przy przyjęciu $\alpha = 0,05$).

Tabela 53. Przedziały ufności dla rozkładów empirycznych wyników inkrementalnych.

Rozkład	Średnia	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Inkrementalne koszty	██████████	██████████	██████████
Inkrementalne efekty zdrowotne	1,446 QALY	0,828 QALY	2,054 QALY
ICUR	██████████	██████████	██████████

Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczono w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją a komparatorem (Wykres 19, poniżej).

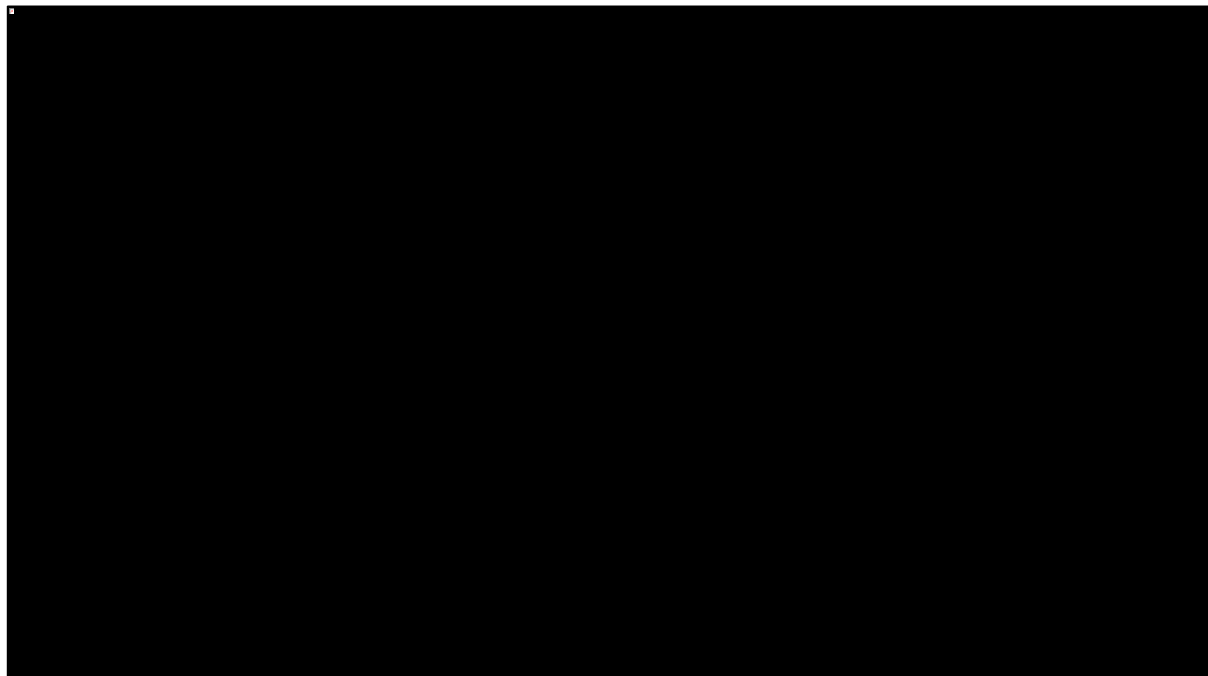
Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; AWE + BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS).



Na podstawie oceny wizualnej nie zidentyfikowano istotnej korelacji pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. We wszystkich iteracjach modelu zastosowanie awelumabu wiązało się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego względem komparatora (BSC).

Na kolejnym wykresie przedstawiono przebieg krzywych wyrażających prawdopodobieństwo efektywności kosztowej porównywanych strategii terapii podtrzymującej mUC jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Bavencio w porównaniu z BSC jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Granicą opłacalności, po przekroczeniu której zastosowanie awelumabu jest strategią o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności jest kwota [REDACTED].

12.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Bavencio.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 54. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	AWE + BSC	BSC	Wyniki inkrementalne
Koszty całkowite	██████████	26 900 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	2,526 QALY	1,072 QALY	1,454 QALY
ICUR [zł/QALY]		██████████	

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ względem komparatora (analiza podstawowa: ██████████, różnica -0,62%). W zakresie średnich kosztów inkrementalnych odnotowano -0,7% różnicy względem analizy podstawowej, natomiast w zakresie efektów zdrowotnych jedynie -0,04%.

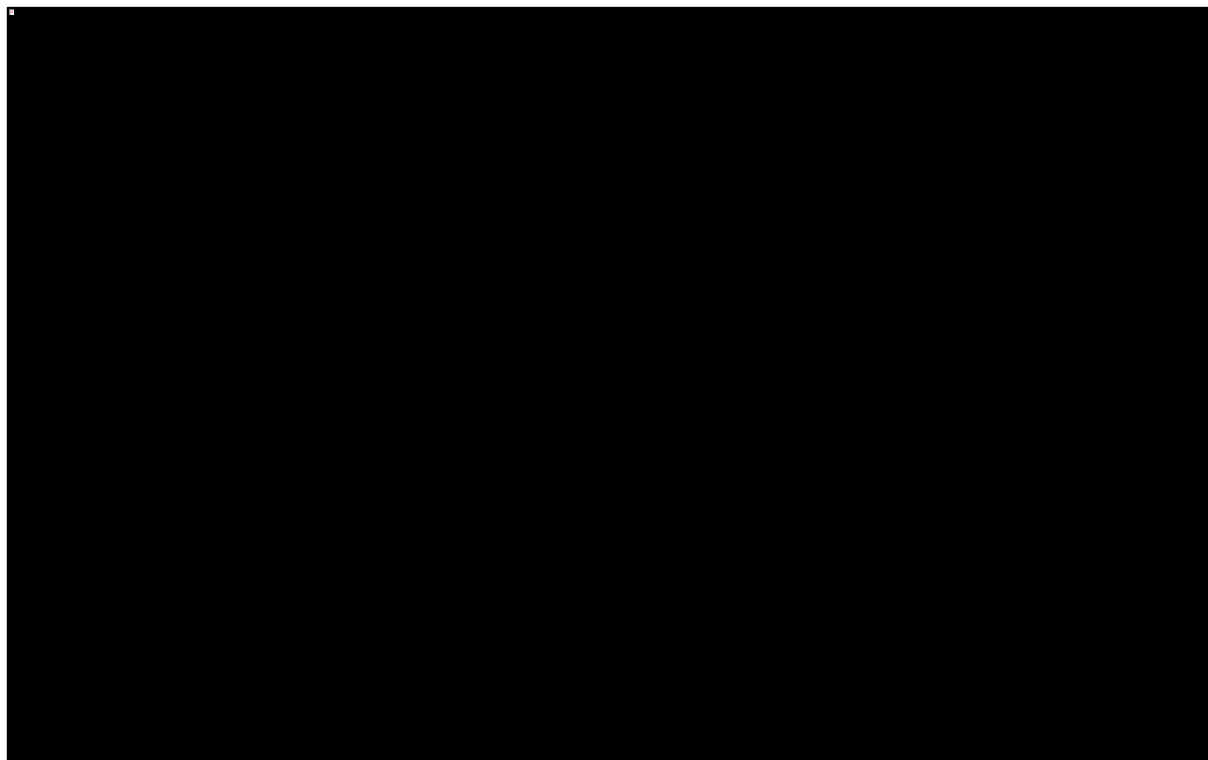
W kolejnej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie 2 000 iteracji przedziały ufności dla wyników inkrementalnych analizy probabilistycznej (przy przyjęciu $\alpha = 0,05$).

Tabela 55. Przedziały ufności dla rozkładów empirycznych wyników inkrementalnych.

Rozkład	Średnia	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Inkrementalne koszty	██████████	██████████	██████████
Inkrementalne efekty zdrowotne	1,454 QALY	0,868 QALY	2,074 QALY
ICUR	██████████	██████████	██████████

Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczono w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją a komparatorem (Wykres 21, poniżej).

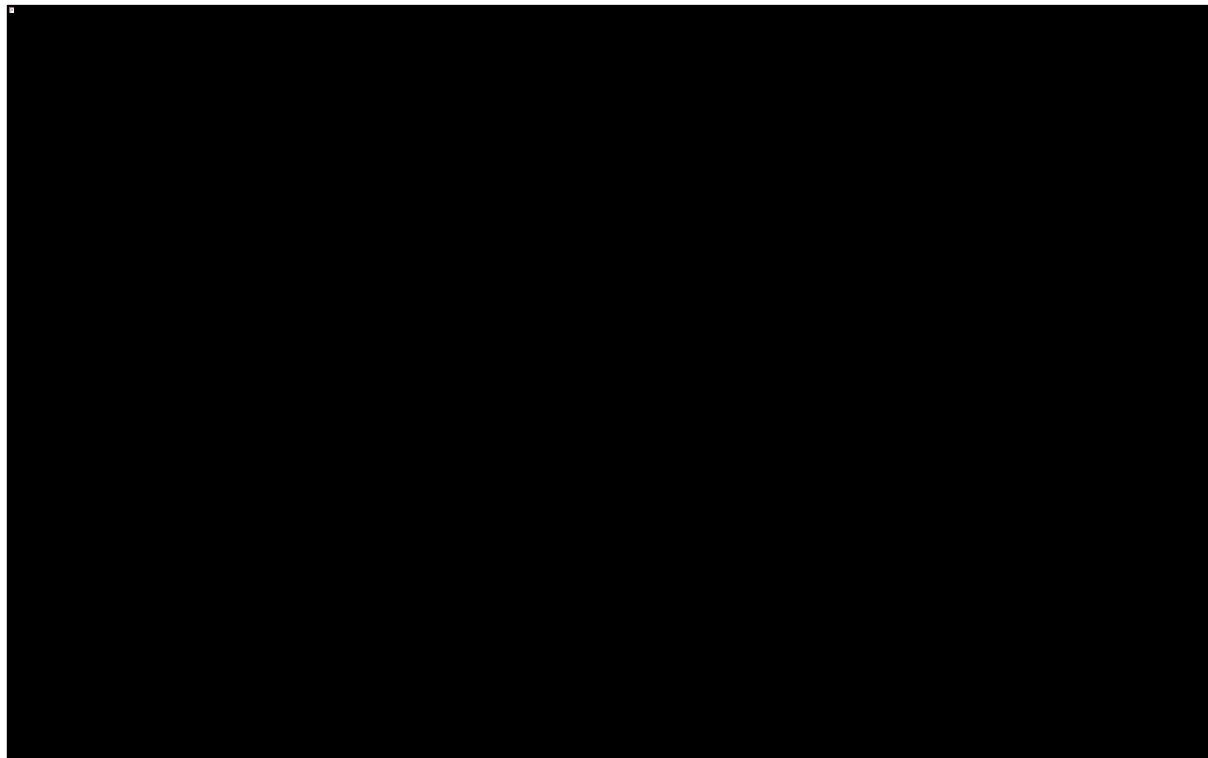
Wykres 21. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; AWE + BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS).



Na podstawie oceny wizualnej również w wariancie bez RSS nie zidentyfikowano istotnej korelacji pomiędzy osiąganymi efektami zdrowotnymi a dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. We wszystkich iteracjach modelu zastosowanie awelumabu wiązało się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego względem komparatora (BSC).

Na kolejnym wykresie przedstawiono przebieg krzywych wyrażających prawdopodobieństwo efektywności kosztowej porównywanych strategii terapii podtrzymującej mUC jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Bavencio w porównaniu z BSC w wariacie bez uwzględnienia RSS jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Granicą opłacalności, po przekroczeniu której zastosowanie awelumabu jest strategią o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności jest kwota [REDACTED].

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na zaawansowanego raka urotelialnego. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

[Redacted content]

Prognozowanie czasu leczenia

Jednym z głównym parametrów modelu od którego zależy całkowity koszt w ramieniu wnioskowanej interwencji jest czas trwania terapii podtrzymującej awelumabem. [REDACTED]

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentów po zakończeniu leczenia awelumabem i w ramieniu komparatora:

- Koszty opieki medycznej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii podtrzymującej awelumabem lub w przypadku braku takiego leczenia, opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana, a możliwość i rodzaj dalszego leczenia zależy od bardzo wielu czynników, które trudno byłoby precyzyjnie uwzględnić w modelu farmakoekonomicznym. Z tego względu przyjęte w modelu podejście ma więc

charakter upraszczający, np. poprzez jednorazowe naliczenie kosztów dalszych terapii raka urotelialnego. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Oszacowane parametry kosztowe cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób istotny na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej (zob. Rozdział 12.1, str. 93).

14 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania awelumabu w charakterze terapii podtrzymującej odpowiedź na pierwszą linię leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

Ocenianą interwencją był **awelumab stosowany w monoterapii** u chorych bez progresji po leczeniu związkami platyny w ramach pierwszej linii. Chemioterapię w badaniu *JAVELIN Bladder 100* podawano przez pierwsze 4-6 cykli leczenia, po czym w fazie leczenia podtrzymującego stosowano monoterapię awelumabem (terapia dodana do BSC) do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, z możliwością leczenia po progresji jeżeli lekarz prowadzący widział zasadność kontynuacji terapii, a w ramieniu komparatora pacjenci otrzymywali wyłącznie BSC. Warto zauważyć, że w badaniu *JAVELIN Bladder 100* pacjenci mogli rozpocząć leczenie podtrzymujące awelumabem w okresie 4-10 tygodni od zakończenia leczenia związkami platyny (*Powles 2020*).

Awelumab (lek Bavencio) jest już obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach wskazania leczenia raka z komórek Merkla (załącznik B.117 do *MZ 21/10/2021*). Przedmiotem wniosku jest więc rozszerzenie wskazań refundacyjnych o rozważane wskazanie zaawansowanego raka urotelialnego.

Za główny komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto **najlepsze leczenie objawowe** (BSC, z ang. *Best Supportive Care*), które w praktyce klinicznej w ramach okresu po zakończeniu leczenia pierwszej linii, a przed progresją choroby polega wyłącznie na obserwacji pacjenta (z ang. *Watchful Wait*).

Analiza ekonomiczna przyjęła preferowaną przez AOTMiT formę **analizy koszty-użyteczność**, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Dodatkowo przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (20-letnim), uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów.

Przyjęto **perspektywę płatnika publicznego**, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w całkowitych kosztach leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, w stosunku do wydatków płatnika. W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia zaawansowanych nowotworów: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji (chemioterapia, opieka podtrzymująca) oraz koszty opieki terminalnej. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs, struktura dalszego aktywnego leczenia po progresji) określono w oparciu o badanie *JAVELIN Bladder 100* (zob. Rozdział 8, str. 68).

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywnym. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe standardowo rozważane w przypadku chorób onkologicznych: „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji” oraz stan terminalny „zgon”. Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka urotelialnego. Przejścia pacjenta pomiędzy poszczególnymi stanami modelowano przy pomocy modeli parametrycznych, dopasowanych do danych pierwotnych z poziomu pacjenta badania *JAVELIN Bladder 100* (zob. Rozdział 6.2, str. 35).

Kierunkowa analiza wrażliwości wskazała na **wysoką stabilność wyników modelu**. Modyfikacja parametrów w predefiniowanym zakresie zmienności doprowadziła do zmian wartości wskaźnika ICUR w zakresie <5% względem analizy podstawowej. Wyjątkiem były warianty związane ze stopami dyskontowymi – w wariacie bez uwzględnienia dyskontowania wartość ICUR była niższa od wartości podstawowej o 14,2%, natomiast w wariacie, w którym zrównano do 5,0% rocznie obie stopy (dla kosztów i efektów) wartość ICUR wzrosła o 7,6%. W ramach analizy scenariuszowej, w której modyfikowano kluczowe założenia modelu zaobserwowano znaczną (>20%) zmianę wartości ICUR w dwóch scenariuszach:

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości zastosowanie awelumabu w terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie pierwszej linii pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, jednocześnie wyłącznie w wariantcie nieuwzględniającym dyskontowania wartość wskaźnika ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności-kosztowej dla technologii medycznych w Polsce. W pozostałych wariantach koszt dodatkowego QALY znajdował się powyżej ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wartości średnie całkowitych oraz inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych, a także oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości (przy 2 000 iteracjach modelu) były bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na **szybką zbieżność wyników** do wartości z analizy podstawowej. Empiryczny rozkład inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej wskazuje na wyższą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji (średnia: 1,58 QALY, 95% CI: 0,93-2,23 QALY), niż inkrementalnego kosztu dla porównywanych interwencji (średnia: [REDACTED] na co decydujący wpływ ma fakt, że większość kosztów inkrementalnych powiązana jest z refundacją leku Bavencio w ramach leczeniem podtrzymującego, obciążonym niskim błędem oszacowania w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

15 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że awelumab stosowany w charakterze terapii podtrzymującej u pacjentów bez progresji choroby po leczeniu pierwszej linii opartym na związkach platyny, jest interwencją bardziej skuteczną ale również bardziej kosztowną od braku takiego leczenia, czyli wyłącznie leczenia objawowego (BSC), od zakończenia chemioterapii do momentu wystąpienia progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia systemowego.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla schematu AWE + BSC w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. Wartość wskaźnika ICUR znajduje się zatem [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, wynoszącego obecnie 166,8 tys. zł/QALY.

Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Bavencio prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci aż **1,46 QALY** (95% CI: 0,83 - 2,05 QALY), przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED]

Aktualnie w Polsce chorzy na raka urotelialnego w stadium zaawansowanym nie mają dostępu do leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia systemowego, ani też do jakiegokolwiek nowoczesnego leczenia tego nowotworu, także na etapie dalszych linii leczenia. W rozważanej populacji występuje zatem **silna niezaspokojona potrzeba** (*unmet medical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii, zwłaszcza iż w obecnych warunkach leczenie związkami platyny jest dla większości chorych najlepszą z możliwych opcji terapeutycznych, której skuteczność jest również najwyższa na początkowych etapach leczenia. Z tego względu podtrzymanie uzyskanej w trakcie leczenia pierwszej linii odpowiedzi przy pomocy awelumabu pozwala na maksymalizację efektu terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, a każde innego rodzaju postępowanie będzie charakteryzować się niższą skutecznością.

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wykazano, że obecnie pacjenci w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia pacjenci mają wyjątkowo złe rokowanie, ze względu na równoczesny – obok

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

braku refundowanych opcji leczenia podtrzymującego odpowiedź – brak dostępu do celowanego leczenia (np. inhibitorami PD-L1) na dalszych etapach leczenia. W ramach analizy podstawowej uwzględnienie tego faktu doprowadziło do skrócenia prognozy przeżycia pacjentów w ramieniu BSC ze średnio 2,29 lat życia w sytuacji dostępności wspomnianego leczenia do jedynie 1,54 roku w obecnej sytuacji refundacyjnej. Brak refundacji leczenia podtrzymującego oraz terapii celowanych na dalszych etapach leczenia mUC w warunkach polskich należy uznać za niezgodne z rekomendacjami klinicznymi, biorąc pod uwagę udowodnioną wysoką skuteczność tego leczenia oraz dramatycznie krótką prognozę czasu przeżycia pacjentów.

Ponadto, można uznać awelumab za terapię przedłużającą życie u jego schyłku (z ang. *End of Life Treatment*). Zgodnie z definicją szkockiej agencji SMC, która uznała awelumab za terapię końca życia, jest to terapia stosowana w leczeniu schorzenia na etapie, który zwykle prowadzi do zgonu w ciągu trzech lat przy obecnie dostępnych metodach leczenia. W polskim systemie nie istnieją regulacje prawne dotyczące terapii schyłku życia, jednak zmiany były dyskutowane m.in. na etapie zmian w ustawie o refundacji (DNUR – Duża Nowelizacja Ustawy Refundacyjnej – projekt z 2016 r.).

W Szkocji awelumab w leczeniu raka urotelialnego uznano również za „równoważny lek sierocy” (z ang. *Orphan Equivalent Medicine*). Zgodnie z definicją SMC może być to zarówno lek dopuszczony do obrotu jako sierocy (choroby dotyczące mniej niż 2500 osób w populacji 5 milionów [chorobowość mniejsza niż 1:2000]) lub lek stosowany w leczeniu równoważnej wielkości populacji, niezależnie od tego czy ma status sierocego.

Zastosowanie produktu leczniczego Bavencio w ramach programu lekowego w rozważanej populacji stanowi wartościową technologię medyczną, co zostało udowodnione w ramach badania *JAVELIN Bladder 100*. Jej zastosowanie prowadzi zarówno do znaczącego wydłużenia czasu do progresji choroby i tym samym odsunięcia w czasie konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia oraz poprawę jakości życia pacjenta, a także istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, co jest najważniejszą informacją dla chorych z tym problemem zdrowotnym. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii podtrzymującej awelumabem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania lekarzy i tej, w pewnym sensie, zaniedbanej w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia grupy chorych.

16 Załączniki

16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 56. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy walidacja modelu analiza kosztów przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu
[REDACTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis problemu decyzyjnego analiza kosztów bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
[REDACTED]	bieżące konsultacje ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu

16.2 Proponowany program lekowy

Tabela 57. Projekt programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[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]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

16.3 Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2020

W poniższej tabeli przedstawiono wartości indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii „Zdrowie” opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny poprzez bazę danych Bank Danych Lokalnych (dostęp online: bdl.stat.gov.pl).

Tabela 58. Indeksy cen towarów i usług (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2020.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII danego roku (I-XII poprzedniego roku = 100)
2007	102,1
2008	103,4
2009	103,2
2010	102,9
2011	104,5
2012	103,2
2013	101,8
2014	100,2
2015	101,9
2016	99,2
2017	101,2
2018	102,0
2019	103,2
2020	104,8

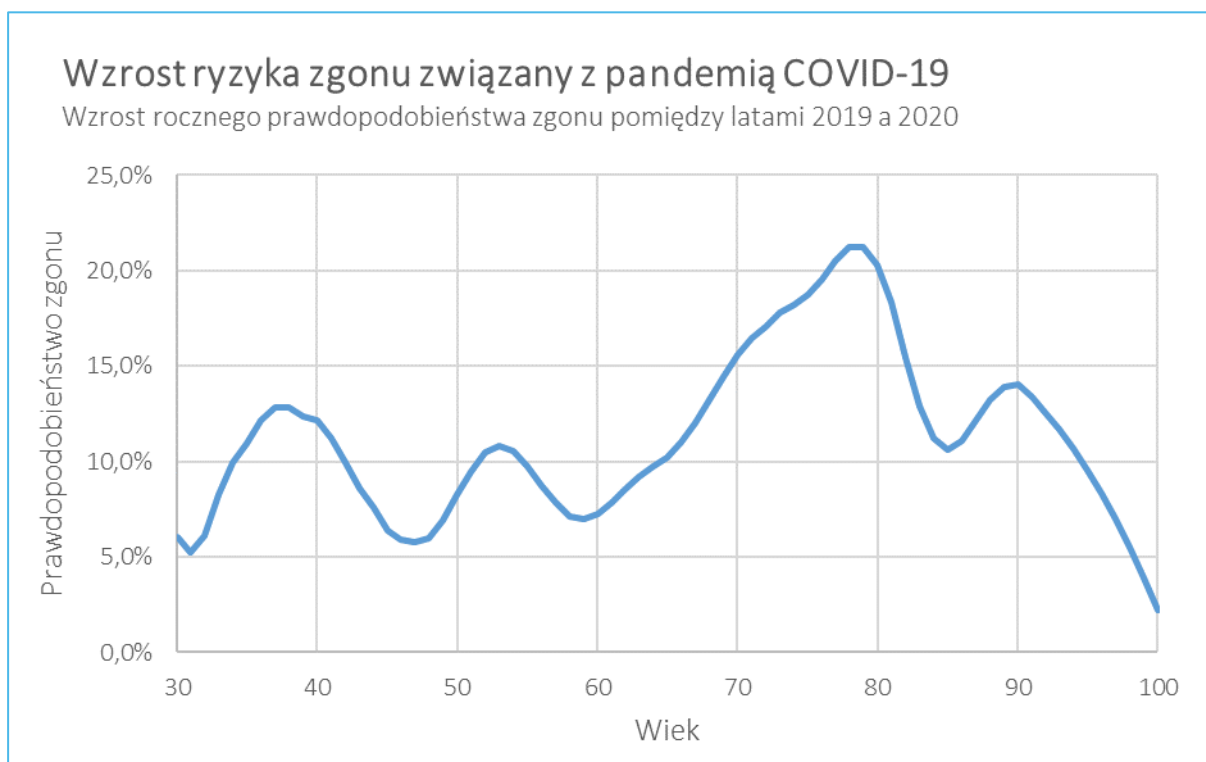
16.4 Śmiertelność w populacji ogólnej

W ramach analizy wykorzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2019 rok (*GUS 2020*).

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat, u których prawdopodobieństwo zgonu wzrosło o ponad 15% względem poprzedniego roku (zob. Wykres

23, poniżej). Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałyby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii nie jest jednorazowy i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok.

Wykres 23. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



Dane za 2019 rok, wykorzystane w ramach analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0006	0,0002	61	0,0175	0,0074
19	0,0007	0,0002	62	0,0191	0,0081
20	0,0008	0,0002	63	0,0208	0,0088
21	0,0008	0,0002	64	0,0226	0,0096
22	0,0009	0,0002	65	0,0244	0,0104
23	0,0009	0,0002	66	0,0263	0,0114
24	0,0010	0,0002	67	0,0280	0,0124
25	0,0010	0,0003	68	0,0298	0,0135

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
26	0,0010	0,0003	69	0,0316	0,0147
27	0,0011	0,0003	70	0,0334	0,0160
28	0,0012	0,0003	71	0,0355	0,0175
29	0,0012	0,0003	72	0,0378	0,0192
30	0,0013	0,0003	73	0,0403	0,0211
31	0,0014	0,0004	74	0,0431	0,0231
32	0,0015	0,0004	75	0,0463	0,0254
33	0,0016	0,0004	76	0,0498	0,0278
34	0,0017	0,0005	77	0,0537	0,0304
35	0,0018	0,0005	78	0,0581	0,0334
36	0,0019	0,0006	79	0,0633	0,0371
37	0,0020	0,0006	80	0,0695	0,0419
38	0,0021	0,0007	81	0,0767	0,0479
39	0,0023	0,0007	82	0,0854	0,0556
40	0,0025	0,0008	83	0,0951	0,0646
41	0,0027	0,0009	84	0,1052	0,0744
42	0,0029	0,0010	85	0,1153	0,0845
43	0,0032	0,0011	86	0,1252	0,0947
44	0,0035	0,0013	87	0,1350	0,1050
45	0,0039	0,0014	88	0,1452	0,1156
46	0,0043	0,0016	89	0,1562	0,1271
47	0,0048	0,0018	90	0,1684	0,1396
48	0,0053	0,0020	91	0,1822	0,1539
49	0,0058	0,0022	92	0,1968	0,1691
50	0,0064	0,0024	93	0,2123	0,1853
51	0,0070	0,0026	94	0,2286	0,2025
52	0,0077	0,0029	95	0,2458	0,2207
53	0,0084	0,0032	96	0,2638	0,2398
54	0,0092	0,0035	97	0,2827	0,2599
55	0,0101	0,0039	98	0,3023	0,2809
56	0,0112	0,0043	99	0,3227	0,3028
57	0,0123	0,0049	100	0,3438	0,3255
58	0,0135	0,0054			
59	0,0148	0,0061			

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
60	0,0161	0,0067			

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka urotelialnego.	63
Tabela 23. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	65
Tabela 24. Parametry 5-stanowego modelu użyteczności stanów zdrowia.	66
Tabela 25. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>	67
Tabela 26. Cena jednostkowa produktu Bavencio 200 mg.	69
Tabela 27. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.	70
Tabela 28. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi awelumabem.	71
Tabela 29. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z mUC.	72
Tabela 30. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z UC poza programem lekowym.	72
Tabela 31. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	73
Tabela 32. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	74
Tabela 33. Substancje czynne stosowane w dalszych liniach leczenia w badaniu <i>JAVELIN Bladder 100</i>	74
Tabela 34. Substancje czynne stosowane w dalszych liniach leczenia przyjęte w modelu.	75
Tabela 35. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia mUC.	76
Tabela 36. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia mUC.	76
Tabela 37. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (<i>DGL 91/2021</i>).	77
Tabela 38. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji.	77
Tabela 39. Koszty opieki końca życia.	78
Tabela 40. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	80
Tabela 41. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.	82
Tabela 42. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.	83
Tabela 43. Założenia dotyczące metodyki analizy probabilistycznej.	85
Tabela 44. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	86
Tabela 45. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	88
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności.	90
Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	92
Tabela 48. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).	94
Tabela 49. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).	97
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (AWE + BSC vs BSC).	99
Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AWE + BSC vs BSC).	103
Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	105
Tabela 53. Przedziały ufności dla rozkładów empirycznych wyników inkrementalnych.	105
Tabela 54. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	108

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 55. Przedziały ufności dla rozkładów empirycznych wyników inkrementalnych.	108
Tabela 56. Autorzy analizy ekonomicznej.	119
Tabela 57. Projekt programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”	120
Tabela 58. Indeksy cen towarów i usług (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2020.	124
Tabela 59. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).	125

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Bavencio.....	23
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	33
Wykres 3. Przebieg modelu log-normalnego w ramach oceny przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT.....	37
Wykres 4. [REDACTED]	41
Wykres 5. [REDACTED]	44
Wykres 6. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS (w ocenie badacza).	46
Wykres 7. Przebieg złożonych modeli parametrycznych w ramach oceny przeżycia do progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji.....	49
Wykres 8. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa.	50
Wykres 9. Przebieg złożonych modeli parametrycznych w ramach oceny przeżycia do progresji (PFS) – ocena badacza.	52
Wykres 10. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza wrażliwości.	54
Wykres 11. Ocena dopasowania krzywej parametrycznej do danych dotyczących TTD.....	57
Wykres 12. Przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla TTD (AWE + BSC).....	58
Wykres 13. [REDACTED] – analiza podstawowa.	59
Wykres 14. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem mUC.	64
Wykres 15. Udział poszczególnych kategorii kosztowych w ramionach modelu.....	87
Wykres 16. Zestawienie prognozowanego czasu przeżycia w ramionach modelu.....	89
Wykres 17. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości (wariant z RSS).....	96
Wykres 18. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (wariant z RSS).....	102
Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; AWE + BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS).....	106
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (z uwzględnieniem RSS).....	107
Wykres 21. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; AWE + BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS).....	109
Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (bez uwzględnienia RSS).....	110
Wykres 23. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.....	125

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** HTA Consulting sp. z o.o. sp. k. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentów po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Kraków. Listopad 2017 r. Element oceny AOTMiT w ramach zlecenia MZ 174/2018.
- AKL Baven-
cio 2021** Kaczor MP i wsp. Bavencio (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Bavencio 2021** Kaczor MP i wsp. Bavencio (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- Bellmunt 2012** Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107-1113.
- CADTH 2021** Avelumab (Bavencio) for Urothelial Carcinoma – details. Dostępne online pod linkiem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_FnRec_RE-DACT_EC23Mar2021_final.pdf, data ostatniego dostępu: 23.09.2021 r.
- Cheese-
man 2020** Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol.* 2020;10:167.
- ChPL Bavencio** Charakterystyka produktu leczniczego Bavencio. EMA. Ostatnia aktualizacja: 6.11.2020r. [Dostęp w dniu 23.09.2021]
- De Santis 2012** De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-199.
- DGL 29/09/2021** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r.
- DGL 136/2021** Zarządzenie Nr 136/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- DGL 91/2021** Zarządzenie nr. 91/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 maja 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DSOZ 182/2019** ZARZĄDZENIE Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- DSZO 129/2021** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

- Duong 2016** Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(5):e461-e467.
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
- GUS 28/10/2021** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html>
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> , data dostępu: 23.09.2021.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Data publikacji 26.07.2021 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> , data dostępu: 23.09.2021.
- Holmsten 2020** Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS, et al. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: A randomised phase II trial (VINGEM). *Eur J Cancer*. 2020;127:173-182.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2 , 41-47
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- Necchi 2020** Necchi A, Nishiyama H, Matsubara N, Lee JL, Petrylak DP, de Wit R, Drakaki A, Liepa AM, Mao H, Bell-McGuinn K, Powles T. Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). *BMC Urol* 2020; 20(1):181
- NICE 2021** Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Dostępne online pod linkiem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10624> . , data ostatniego dostępu: 14.10.2021 r.
- Park 2020** Park I, Kim BS, Lim HY, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *Eur J Cancer*. 2020;127:183-190.
- Patterson 2019** Patterson K, Prabhu V, Xu R, Li H, Meng Y, Zarabi N, Zhong Y, Batteson R, Pellissier J, Keefe S, Grivas P, de Wit R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(5):565-571

- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. Avelumab. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/avelumab-urothelial%20carcinoma-psd-mar-2021.pdf> , data ostatniego dostępu: 23.09.2021 r.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):769-77.
- Peng 2021** Peng Y, She Z, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. Cost-Effectiveness of Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in the United States. *Adv Ther.* 2021 Oct 24. doi: 10.1007/s12325-021-01950-0.
- Potemski 2015** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf , data dostępu: 23.09.2021 r.
- Powles 2020 (JAVELIN Bladder 100)** Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945632.
- Simeone 2019** Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:121-127.
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium Advice: avelumab (Bavencio®). Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avelumab-bavencio-full-smc2359/> , data ostatniego dostępu: 23.09.2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- van Hout 2012** van Hout, B. *et al.* Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health* **15**, 708–715 (2012).
- WHO 2020** WHO. Cancer Mortality Database. Mortality from Ovarian cancer (2016). Age-standardised rate (world). <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> , data dostępu: 23.09.2021 r.