

# *Tecentriq (atezolizumab)*

*w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca,  
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,  
po przebytej chemioterapii*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2018**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Spis treści

Streszczenie .....	5
Wykaz skrótów .....	8
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	10
1. Analiza ekonomiczna .....	13
1.1. Cel analizy .....	14
1.2. Problem decyzyjny .....	14
1.2.1. Populacja .....	14
1.2.2. Oceniana interwencja.....	14
1.2.3. Komparator (technologia opcjonalna) .....	15
1.2.4. Wyniki (koszty i wyniki zdrowotne).....	15
1.2.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) oraz wnioskowane warunki refundacji .....	16
1.3. Metodyka analizy .....	18
1.3.1. Strategia analityczna .....	18
1.3.2. Technika analityczna .....	19
1.3.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności .....	20
1.3.4. Perspektywa analizy .....	20
1.3.5. Horyzont czasowy.....	21
1.3.6. Dyskontowanie .....	21
1.3.7. Opis struktury modelu ekonomicznego .....	21
1.3.8. Źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.....	24
1.3.9. Charakterystyka początkowa populacji.....	24
1.3.10. Parametry kliniczne .....	25
1.3.11. Koszty.....	47
1.3.12. Użyteczności stanów zdrowia.....	56
1.3.13. Walidacja modelu.....	69
1.3.14. Wartości jednostkowe parametrów modelu .....	74
1.4. Wyniki analizy podstawowej .....	78
1.4.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	78
1.4.2. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu docetakselu przez atezolizumab .....	80
1.5. Deterministyczna analiza wrażliwości .....	82

1.6.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	88
1.7.	Analiza progowa .....	93
1.8.	Ograniczenia .....	95
1.9.	Dyskusja .....	98
1.10.	Wnioski końcowe .....	102
2.	Piśmiennictwo .....	103
3.	Załączniki .....	109
3.1.	Częstości schematów stosowanych po terapii atezolizumabem i docetakselem; wyniki badania OAK.....	110
3.2.	Oszacowanie kosztu radioterapii przypadającego na terapię jednego pacjenta.....	111
3.3.	Oszacowanie kosztu leczenia aktywnego po progresji w trakcie leczenia atezolizumabem i docetakselem.....	112
3.4.	Oszacowanie kosztu jednostkowego docetakselu.....	113
3.5.	Parametry funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.....	114
3.6.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....	115
3.7.	Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania atezolizumabu w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca .....	117
3.7.1.	Metodyka.....	117
3.7.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	119
3.7.3.	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	121
3.8.	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016	123
3.9.	Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce .....	124
3.10.	Estymator Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) .....	125
3.11.	Estymator Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS).....	130
3.12.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	137
3.13.	Spis tabel .....	138
3.14.	Spis wykresów .....	141

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

**A**nalizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii.

#### Metodyka

**A**nalizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Obliczono również koszt uzyskania dodatkowego roku (LY, ang. *Life Years*), bez uwzględnienia jakości życia.

Aktualnie w Polsce chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej, którą najczęściej jest terapia docetakselem. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba (*unmet clinical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych po chemioterapii paliatywnej. Randomizowane badania kliniczne OAK oraz POPLAR wykazały, że atezolizumab wydłuża przeżycie całkowite oraz cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa w stosunku do docetakselu. Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji atezolizumabu w ramach programu lekowego w leczeniu chorych po przebytej chemioterapii.

W niniejszej analizie interwencją była terapia atezolizumabem, a jako komparator przyjęto terapię docetakselem. Docetaksel w monoterapii w największym stopniu reprezentuje standardową, aktualną praktykę leczenia zaawansowanego NDRP w 2. i kolejnych liniach. W praktyce klinicznej jest zdecydowanie najczęściej stosowany w populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu. Jego stosowanie jest zalecane w polskich wytycznych klinicznych. Został też zaakceptowany przez AOTMiT jako właściwy komparator dla innych immunoterapii (inhibitory PD-1) ocenia-

nych w zbliżonych wskazaniach. Interwencja i komparatory są zgodne z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej, aktualną polską praktyką kliniczną oraz z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (20 lat). Przebieg życia podzielono na możliwe stany chorobowe: „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji”, „zgon”.

W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, schematy leczenia).

W modelu przyjęto 1-tygodniową długość cyklu (czyli co 1 tydzień może nastąpić zmiana stanu modelu). Z badania OAK, porównującego atezolizumab vs docetaksel, przyjęto prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Stanom modelu przyporządkowano użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu OAK.

W celu oceny stabilności wyników modelowania, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności, a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa; probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest ustawowemu progowi opłacalności (134 514 zł/QALY).

Uwzględniono dyskontowanie: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych, w skali roku.

Analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analiz ekonomicznych:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (*Wymagania MZ*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS.

[Redacted text block]

## Wyniki

### Wyniki zdrowotne

Zastosowanie atezolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzi do następujących wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- atezolizumab wydłuża całkowity czas przeżycia o 0,85 roku: 2,04 LY dla atezolizumabu vs 1,18 dla docetakselu;

- atezolizumab zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość: 1,34 QALY dla atezolizumabu vs 0,73 QALY dla docetakselu;
- atezolizumab w zdecydowanie mniejszym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: obniżenie wyniosło -0,002 QALY dla atezolizumabu vs -0,2 QALY dla docetakselu.

### Koszty

Całkowity dyskontowany koszt leczenia raka płuca z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta horyzoncie dożywotnym, wyniósł:

- [Redacted] 229 tys. zł bez uwzględnienia RSS;
- dla docetakselu: 21 tys. zł.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania atezolizumabu wyniósł:

- [Redacted] 345 tys. zł w wariantcie bez RSS.

### Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Deterministyczna analiza wrażliwości**

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej był niższy od do wyniku analizy podstawowej:

[Redacted text block]

- w wariancie bez RSS: 345 tys. zł/QALY w analizie podstawowej oraz 312 tys. zł/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Analiza progowa**

[Redacted text block]

#### **Wnioski końcowe**

**Z**astosowanie produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii stanowi dla pacjentów, świadczeniodawców oraz płatnika publicznego wartościową alternatywę – **pozwała na:**

- wymierne **wydłużenie przeżycia całkowitego**;
- **wydłużenie przeżycia bez progresji choroby**;
- **poprawę jakości życia**, mierzoną liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
- proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi istotny aspekt obniżający koszty terapii.

## Wykaz skrótów

<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaiego (ang. <i>the Akaike information criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATEZO</b>	atezolizumab
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>art.</b>	artykuł (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
<b>bd</b>	brak danych
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>the Bayesian information criterion</i> )
<b>BSC</b>	zabieg oszczędzający pierś (ang. <i>breast conserving surgery</i> )
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CPI</b>	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i> )
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>DSA</b>	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	<i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>
<b>ERG</b>	<i>Evidence Review Group</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>fiol.</b>	fiolka
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie leku
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność [zł/QALY]; koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>kg</b>	kilogram
<b>lit.</b>	litera (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>Life Years</i> )
<b>m<sup>2</sup></b>	metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	mililitr
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	prawdopodobieństwo



PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i> )
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
powl.	powlekanie
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTH	radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i> )
szt.	sztuk
tabl.	tabletki/tabletka
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> )
ust.	ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
WTP	próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i> )

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.4.2. , str. 80
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.5. , str. 82
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3.7. , str. 117
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.4. , str. 78
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.4. , str. 78
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.4. , str. 78
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.4. , str. 78
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 1.4. , str. 78
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.7. , str. 93
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.14. , str. 74
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3. od str. 18
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w oprogramowaniu Microsoft Excel 2013.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:  (okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: <i>Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,(...)</i> )	Do analizy klinicznej AKL <i>Tecentriq 2017</i> włączono randomizowane badanie kliniczne (OAK), w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (atezolizumabu) w pierwszorzędownym punkcie końcowym (przeżycie całkowite) nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (doce-taksel), w związku z czym nie zachodzą rzeczone okoliczności.
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.3.12. str. 56
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.3.14. , str. 74
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.3.14. , str. 74
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88

Kryterium	Miejsce w dokumencie
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.4. od str. 78 Rozdział 1.5. od str. 82 Rozdział 1.6. od str. 88
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.3.12. str. 56 Rozdział 3.7. , str. 117

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Niniejsza analiza ekonomiczna jest – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wnioskowanym programie lekowym „*Atezolizumab w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca*” (*PL atezolizumab 2017*).

## 1.2. Problem decyzyjny

### 1.2.1. Populacja

Wnioskowane jest wprowadzenie programu lekowego leczenia atezolizumabem u dorosłych chorych spełniających poniższe kryteria dotyczące rozpoznania klinicznego:

[Redacted text block]

Poza wymienionymi powyżej, wnioskowany program lekowy zawiera dodatkowo szereg kryteriów kwalifikacji ([Redacted text]), a także kryteriów uniemożliwiających udział w programie ([Redacted text]) (*PL atezolizumab 2017*).

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) stosowany w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Tecentriq*), wnioskowanym projektem programu lekowego (*PL atezolizumab 2017*) oraz bazując na schemacie dawkowania leków z badań klinicz-

nych włączonych do analizy klinicznej (*AKL Tecentriq 2017*), w niniejszej analizie przyjęto, że zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg, podawana dożylnie co trzy tygodnie.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym przyjęto, że leczenie produktem leczniczym Tecentriq będzie kontynuowane do stwierdzenia progresji choroby ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST.

Interwencja oceniona w niniejszej analizie ekonomicznej jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*PL atezolizumab 2017*).

### 1.2.3. Komparator (technologia opcjonalna)

Komparatorem powinna być technologia opcjonalna wobec ocenianej interwencji, tj. technologia aktualnie stosowana we wnioskowanym wskazaniu. Do analizy klinicznej włączono badanie OAK, będące jedynym randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo atezolizumabu; w badaniu OAK (*Rittmeyer 2017*) komparatorem był docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>.

Docetaksel w monoterapii w największym stopniu reprezentuje standardową, aktualną praktykę leczenia zaawansowanego NDRP w 2. i kolejnych liniach. W praktyce klinicznej jest zdecydowanie najczęściej stosowany w populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu (*QuintilesIMS 2017*). Jego stosowanie jest zalecane w polskich wytycznych klinicznych (*PTOK 2015a*). Został też zaakceptowany przez AOTMiT jako właściwy komparator dla innych immunoterapii (inhibitory PD-1) ocenianych w zbliżonych wskazaniach.

Wobec powyższego jako technologię opcjonalną uwzględniono docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Dawkowanie docetakselu jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Taxotere (*ChPL Taxotere*) oraz wytycznymi leczenia (*PTOK 2015a*). Docetaksel powinien być podawany do momentu stwierdzenia progresji (zgodnie z badaniem OAK).

Szczegółowy opis wyboru komparatorów został przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego *APD Tecentriq APD 2017*. Przyjęty komparator jest wspólny z analizą kliniczną (*Tecentriq AK 2017*).

### 1.2.4. Wyniki (koszty i wyniki zdrowotne)

Wynikami szczegółowymi analizy ekonomicznej są następujące koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora):

- łączne koszty w horyzoncie dożywotnim z rozróżnieniem na następujące kategorie:

- leczenia w ramach przeżycia bez progresji:
    - leki atezolizumab/docetaksel;
    - podanie leków;
    - leczenie działań niepożądanych;
    - badania diagnostyczne oraz monitorowanie stanu pacjenta (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne);
  - leczenie po stwierdzeniu progresji;
  - opieka paliatywna (ostatnie dwa miesiące życia);
- łączne wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim:
- łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*);
  - łączna liczba lat życia bez progresji choroby;
  - łączna liczba lat życia (LY; ang. *Life Years*).

#### **1.2.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) oraz wnioskowane warunki refundacji**

Aktualnie produkt leczniczy Tecentriq nie znajduje się w wykazie leków refundowanych (MZ 21/12/2017).

Tabela 1 (str. 17.) przedstawia proponowane warunki finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.



Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Składowa wnioskowanych warunków objęcia refundacją	Tecentriq, atezolizumab, 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 fiolka o zawartości 20 ml koncentratu; każda 20 ml fiolka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu <sup>1</sup>
Podmiot odpowiedzialny	ROCHE Polska
Grupa limitowa	[REDACTED]
Cena zbytu netto	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu	[REDACTED]
Cena hurtowa	[REDACTED]
Limit finansowania za opakowanie jednostkowe <sup>1</sup>	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w programie lekowym
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Wnioskowane warunki dotyczące grup limitowych	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) w ramach wnioskowanego objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq	[REDACTED]

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji.

## 1.3. Metodyka analizy

### 1.3.1. Strategia analityczna

W niniejszej analizie ekonomicznej wszystkie obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego dostarczonego przez wnioskodawcę (Roche Polska Sp. z o.o.). Model globalny został opracowany przez *MORSE Health Technology Assessment Group* – grupę analityczną wchodzącą w skład Hoffmann-La Roche z lokalizacją w Bazylei (Szwajcaria). Konstrukcja modelu pozwala na wprowadzenie danych wejściowych specyficznych dla danego regionu oraz płatnika za świadczenia opieki zdrowotnej.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (*Wymagania MZ*).

W celu dostosowania modelu do polskich warunków, model globalny wymagał wprowadzenia zmian, które można podzielić na dwie następujące kategorie:

- 1) Zmiany pozwalające w całości odzwierciedlić polskie warunki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca:
  - do modelu wprowadzono dane wejściowe specyficzne dla warunków polskich, w zakresie zużycia zasobów i kosztów.
- 2) Inne zmiany pozwalające dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej (zgodność z *AOTMiT 2016* i *Wymagania MZ*):
  - uwzględniono wyniki analizy klinicznej (*AKL Tecentriq 2017*), w której poddano ocenie skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych; analiza kliniczna *AKL Tecentriq 2017* – tak jak również niniejsza analiza – wchodziła w skład uzasadnienia rzeczowego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wnioskowanym wskazaniu;
  - w ramach tej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu (zgodność z *AOTMiT 2016* i *Wymagania MZ*);

- o do modelu wprowadzono obowiązujące w Polsce wysokości stóp dyskontowania dla kosztów oraz wyników zdrowotnych (zgodność z *AOTMiT 2016* i *Wymagania MZ*).

W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

### 1.3.2. Technika analityczna

Przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej zostało poprzedzone wykonaniem analizy klinicznej, w której poddano ocenie porównawczej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii atezolizumabem w porównaniu do terapii docetakselem (*AKL Tecentriq 2017*). W analizie klinicznej *AKL Tecentriq 2017* wykazano różnice w przeżyciu całkowitym (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżyciu bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*).

Wykazane w badaniach klinicznych różnice w skuteczności (tj. w przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu bez progresji) przekładają się na:

- różnice w kosztach opieki medycznej w realnej praktyce klinicznej, gdyż mniejsze prawdopodobieństwo progresji skutkuje przede wszystkim mniejszymi lub odsuniętymi w czasie kosztami leczenia dalszych linii leczenia;
- różnice w oczekiwanej całkowitej długości życia, gdyż większe prawdopodobieństwo zgonu oznacza skrócenie oczekiwanej długości życia;
- różnice w jakości życia, gdyż większe prawdopodobieństwo progresji skutkuje obniżeniem jakości życia wynikającym z faktu, że wraz z postępem raka płuca jakość życia pacjentów ulega obniżeniu (szczegóły dotyczące jakości życia przedstawiono w rozdziale 1.3.12. , str. 56.)

Różnice w profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) przekładają się na różnice w kosztach opieki medycznej oraz różnice w jakości życia.

W związku z przełożeniem różnic w wynikach badań klinicznych na koszty, jakość życia oraz oczekiwaną długość życia analiza ekonomiczna powinna przyjąć formę analizy koszty-użyteczność. W analizie koszty-użyteczność oszacowany zostaje koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) w sytuacji gdy interwencja (atezolizumab) zastąpi komparator (docetaksel). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość określa się skrótem ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Szczegółowe omówienie metodyki oszacowania kosztu uzyskania wyników analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 1.3.7. (str. 21.)

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące rodzaje analizy wrażliwości:

- jednokierunkowa i wielokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości (DSA; ang. *Deterministic Sensitivity Analysis*); parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności (np. minimum oraz maksimum z opublikowanych danych), a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*); parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa (np. użyteczność w czasie 5 tygodni poprzedzających zgon cechuje się rozkładem normalnym o średniej oraz błędzie standardowym z odpowiednich publikacji); probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z wymaganiami minimalnymi Ministerstwa Zdrowia (*Wymagania MZ*) oraz Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) model jest weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp.)

### 1.3.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, 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 zatem 134 514 zł ( $3 \times 44\,838$  zł; *GUS 31/10/2017*).

### 1.3.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono obliczenia z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P).

W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu, w związku z czym perspektywy PPP oraz PPP+P są sobie tożsame.

### 1.3.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzenia analizy ekonomicznej, horyzont czasowy powinien być wystarczająco długi aby uchwycić wszystkie istotne różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (*Wymagania MZ, AOTMiT 2016*). Gdy technologie medyczne różnią się wpływem na tempo progresji oraz prawdopodobieństwo zgonu (a taka różnica ma miejsce w niniejszej analizie ekonomicznej), horyzont dożywności jest horyzontem najwłaściwszym do uchwycenia różnic zarówno w kosztach, jak i wynikach zdrowotnych.

W modelu przyjęto horyzont 20-letni. W modelu w horyzoncie 20-letnim zmarło niemal 99% pacjentów, którzy rozpoczęli modelowanie od terapii atezolizumabem oraz niemal 100% pacjentów, którzy rozpoczęli modelowanie od terapii docetakselem. Wobec powyższego horyzont 20-letni jest horyzontem dożywności.

W analizie wrażliwości rozważano alternatywne długości horyzontów czasowych.

### 1.3.6. Dyskontowanie

W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (*Wymagania MZ, AOTMiT 2016*). W analizie wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (*AOTMiT 2016*).

### 1.3.7. Opis struktury modelu ekonomicznego

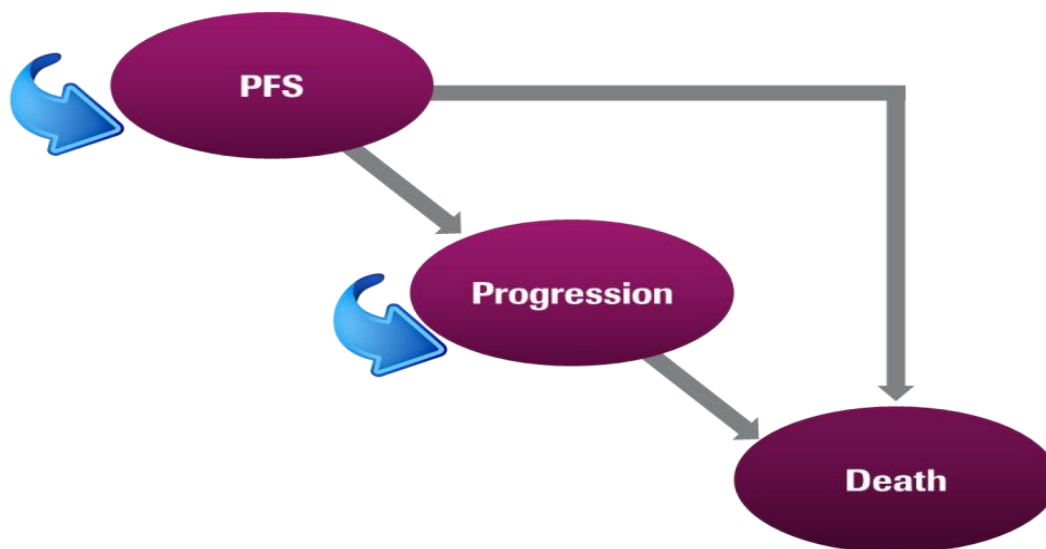
Model ekonomiczny służył przeprowadzeniu oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywności horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej przypadających na cały przebieg życia jednego „uśrednionego” pacjenta chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca. W modelu koszty oraz wyniki zdrowotne były mierzone od momentu rozpoczęcia leczenia atezolizumabem albo technologią opcjonalną do zgonu.

Model został skonstruowany w oprogramowaniu Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application*.

W modelu uwzględniono 3 rozłączne stany związane z przebiegiem raka płuca mogące wystąpić w horyzoncie dożywotnim: „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji”, „Zgon”. Stany modelu odwzorowują wszystkie istotne stany, z którymi wiążą się koszty oraz jakość życia istotne w rozważanym wskazaniu klinicznym w horyzoncie dożywotnim.

Przyjęta struktura modelu jest określana w literaturze jako „*partitioned survival model*” lub model AUC (pole pod krzywą, ang. *area under curve*). W modelu tym odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie modelu wyznaczonej zostają z krzywych przeżycia. Wraz z rozpoczęciem modelowania wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie atezolizumabem albo technologią opcjonalną, znajdując się w stanie „Przeżycie bez progresji”. Zgodnie z przebiegiem odpowiednich krzywych przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS), u części pacjentów może wystąpić progresja choroby (stan modelu „Przeżycie po progresji”), natomiast część pacjentów umiera (stan modelu „Zgon”).

Wykres 1. Struktura modelu z wyróżnieniem stanów modelu.



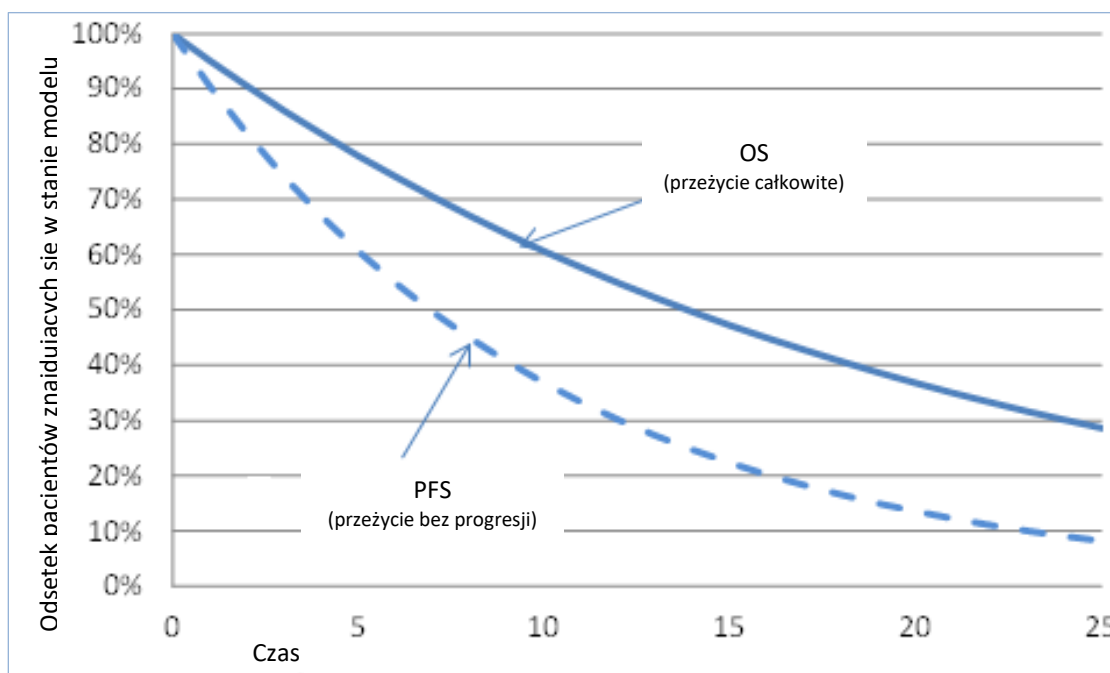
Horyzont dożywotni modelu został podzielony na krótkie odcinki, zwane długościami cykli modelu. Każdemu cyklowi przyporządkowane zostały odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie modelu w danym cyklu modelu. W modelu przyjęto tygodniową (7-dniową) długość cyklu, co oznacza, że odsetki pacjentów, którzy znajdują się w danym stanie modelu w danym cyklu są wyznaczone w odstępach cotygodniowych. Należy zaznaczyć, że cykl modelu i cykl terapii (w tym: cykl chemioterapii) nie są pojęciami równoważnymi. Cykl modelu jest przedziałem czasu, odpowiadającym często-

tliwość zdarzeń w modelu, podczas gdy cykl terapii jest jednostkowym okresem czasu, odpowiadającym schematowi podania leków (schemat jest każdorazowo powtarzany w kolejnych cyklach terapii). Na przykład: 28-dniowy cykl chemioterapii może oznaczać, że lek podawany jest przez 21 dni, następnie w okresie 7 dni ma miejsce przerwa w przyjmowaniu leku, po czym rozpoczynany jest kolejny 28-dniowy cykl chemioterapii. W niniejszej analizie każdorazowo określone zostanie czy mowa jest o cyklu terapii czy cyklu modelu.

Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie „Przeżycie bez progresji” wyznaczony został bezpośrednio z krzywych przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie „Przeżycie bez progresji” (tj. umarli w danym cyklu modelu lub w którymkolwiek z wcześniejszych cykli modelu) wyznaczony został bezpośrednio z krzywej przeżycia całkowitego (OS). Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie modelu „Przeżycie po progresji” (tj. pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby i którzy żyją) wyznaczono jako różnicę pomiędzy odsetkiem, pacjentów, którzy dożyli do danego cyklu modelu (obliczone jako: 100% minus odsetek pacjentów znajdujących się w stanie „Zgon”) oraz odsetkiem pacjentów znajdujących się w stanie „Przeżycie bez progresji”.

Poniższy wykres przedstawia schemat wyznaczania odsetka pacjentów znajdujących się w stanie modelu.

Wykres 2. Ogólny schemat wyznaczania odsetka pacjentów znajdujących się w stanie modelu.



Pacjent przebywając w danym stanie generuje koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) przypisane do danego stanu. Po zakończeniu modelowania przebiegu życia pacjenta obli-

czony zostają koszty oraz wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywoćnym, tj. zsumowane zostają wszystkie koszty oraz wyniki zdrowotne ze wszystkich cykli modelu. Ostatecznym wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), który odpowiada kosztowi uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez wnioskowaną technologię medyczną u jednego uśrednionego pacjenta. Wartość współczynnika obliczana jest według następującego wzoru:

$$ICUR [zł/QALY] = \frac{Koszt_{ATEZO} - Koszt_{DOC}}{QALY_{ATEZO} - QALY_{DOC}}$$

gdzie „Koszt” jest zdyskontowanym łącznym kosztem w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywoćnym, natomiast „QALY” jest łączną zdyskontowaną liczbą lat życia skorygowanych o jakość życia w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywoćnym.

### 1.3.8. Źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej co najmniej jednej linii chemioterapii, w których skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu w monoterapii porównano bezpośrednio ze standardową chemioterapią:

- badanie III fazy OAK (*Rittmeyer 2017*)
- badanie II fazy POPLAR (*Fehrenbacher 2016*).

W obu włączonych badaniach standardową chemioterapię, stosowaną w grupie kontrolnej stanowiło leczenie docetakselem.

Badanie OAK, jako badanie III fazy, obejmowało większą próbę pacjentów niż badanie POPLAR; odpowiednio 1 225 (w tym 850 w pierwotnej analizie skuteczności) vs 287 pacjentów. Badanie OAK było badaniem III fazy, do którego włączono zdecydowanie więcej pacjentów niż miało to miejsce w badaniu POPLAR, uzasadnione jest zatem aby analiza ekonomiczna bazowała na wynikach badania OAK.

### 1.3.9. Charakterystyka początkowa populacji

W modelu uwzględniono następujące parametry demograficzno-kliniczne pacjentów kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem oraz technologią opcjonalną:

- wiek początkowy – parametr używany do monitorowania aktualnego wieku pacjenta w modelu w celu obliczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż rak płuca;



- wzrost i masa ciała – charakterystyki wykorzystane do wyznaczenia średniej powierzchni ciała wymaganej do obliczenia średniej dawki docetakselu.

Wartości parametrów demograficznych, wykorzystanych pomocniczo w modelu ekonomicznym podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna wejściowego pacjenta w modelu.

Charakterystyka	Wartość średnia charakterystyki	Źródło / komentarz
Odsetek kobiet	█	
Wiek	█	Charakterystyka wyjściowa 39 pacjentów z Polski włączonych do badania OAK: dane z poziomu pacjentów udostępnione wraz z modelem globalnym.
Wzrost	█	
Masa ciała	█	
Powierzchnia ciała	█	Wartość obliczona w oparciu o średni wzrost i masę ciała, zgodnie z klasyczną regułą Du Bois ( <i>Du Bois 1916</i> ): $0,007184 \times (\text{masa ciała w kg})^{0,425} \times (\text{wzrost w cm})^{0,725}$

█  
█

### 1.3.10. Parametry kliniczne

#### 1.3.10.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub cięższym, których częstość występowania wyniosła co najmniej 0,02 w grupie leczonej atezolizumabem albo docetakselem. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*PTOK 2015b*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta. Uwzględnianie zdarzeń niepożądanych generujących największe koszty jest powszechne w analizach ekonomicznych (*Keytruda AE 2016, Opdivo AE 2015, Opdivo AE 2016*).

Tabela 3 przedstawia przyjęte w modelu częstości występowania zdarzeń niepożądanych; dane pochodzą z badania OAK (data odcięcia 07.07.2016; populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę).

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3., które miały miejsce w trakcie terapii atezolizumabem albo docetakselem.

Zdarzenie niepożądane	Atezolizumab (n = 422 pacjentów; populacja poddana ocenie bezpieczeństwa)				Docetaksel (n = 401 pacjentów; populacja poddana ocenie bezpieczeństwa)			
	Liczba wystąpień	Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane (n)	Częstotliwość (liczba wystąpień / n)	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego <sup>1</sup>	Liczba wystąpień	Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane (n)	Częstotliwość (liczba wystąpień / n)	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego <sup>2</sup>
Anemia	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■	■	■	■	■	■
Leukopenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmniejszenie liczby neutrofilii	■	■	■	■	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■	■	■	■	■	■
Zapalenie jamy ustnej	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmniejszenie liczby białych krwinek	■	■	■	■	■	■	■	■

<sup>1</sup> obliczone według reguły:  $=1-\text{EXP}(-(\text{liczba wystąpień} / \text{pacjento-tygodni leczenia atezolizumabem w badaniu OAK}))$ .

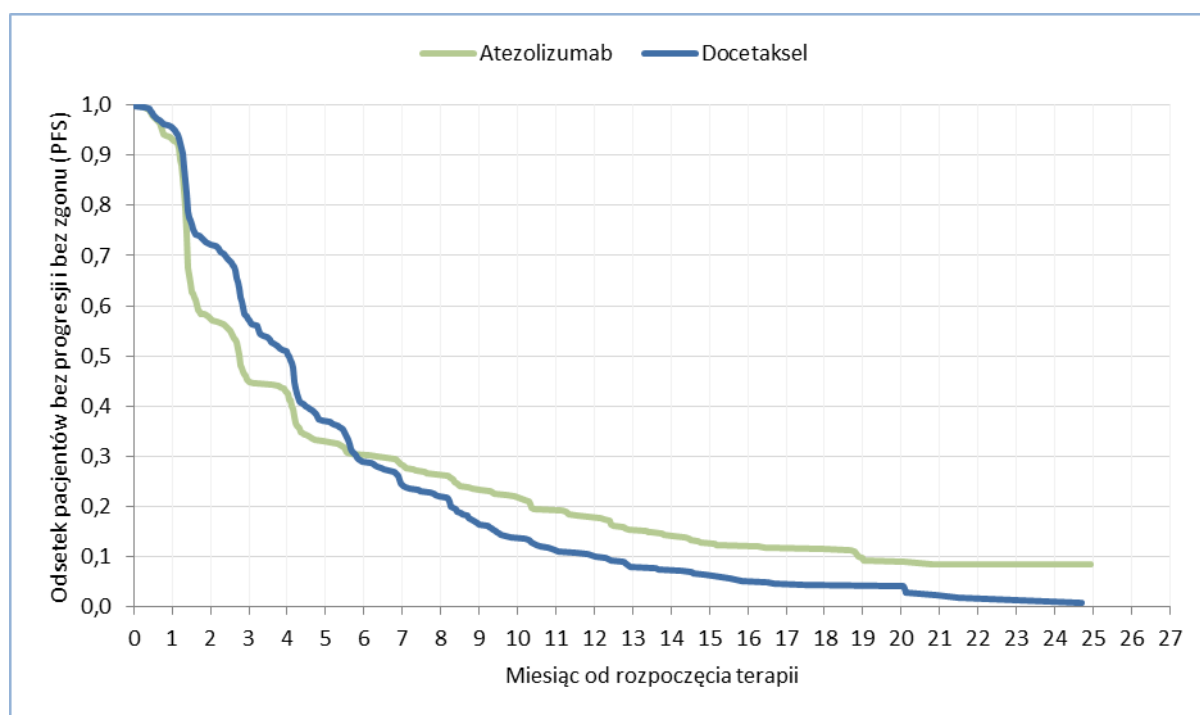
<sup>2</sup> obliczone według reguły:  $=1-\text{EXP}(-(\text{liczba wystąpień} / \text{pacjento-tygodni leczenia docetakselem w badaniu OAK}))$ .

Liczba pacjento-tygodni została obliczona w oparciu o dane z poziomu pacjenta przez autorów modelu globalnego.

### 1.3.10.2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS)

W modelu, odwzorowującym rzeczywisty przebieg raka płuca, pacjent pozostaje w stanie „Przeżycie bez progresji”, aż do stwierdzenia progresji albo zgonu. W modelu wykorzystano wyniki badania OAK w ocenie przeżycia bez progresji (PFS), z datą odcięcia 07.07.2016 r. (zobacz Wykres 3; zobacz też szczegółowe wartości liczbowe przedstawione w załączniku: Tabela 43, str. 125.)

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji (PFS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.



Horyzont obserwacji w badaniu OAK był wystarczająco długi aby krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji (PFS) objęły zdecydowaną większość przypadków progresji lub zgonów w grupach leczonych atezolizumabem albo docetakselem.

Wykres 3 wskazuje, że w początkowym okresie leczenia (1,5 miesiąca) prawdopodobieństwo progresji lub zgonu nie różniło się pomiędzy grupami. Pomiędzy 2. i 6. miesiącem wśród leczonych docetakselem więcej pacjentów przeżyło bez progresji. Od około 6. miesiąca więcej pacjentów przeżyło bez progresji wśród leczonych atezolizumabem; przewaga atezolizumabu utrzymała się do końca horyzontu zobrazowanego krzywymi Kaplana-Meiera. Po 20. miesiącu od rozpoczęcia terapii, niewielki odsetek (mniej niż 5%) pacjentów leczonych docetakselem przeżył bez progresji, natomiast wśród pacjentów leczonych atezolizumabem odsetek przeżyć bez progresji uległ stabilizacji po 20. miesiącu, wynosząc 9%. Począwszy od około 15. miesiąca krzywe Kaplana-Meiera wskazują na redukcję tempa progresji i zgonów. Po uwzględnieniu całego okresu objętego krzywymi Kaplana-Meiera, hazard

względny dla porównania atezolizumab vs docetaksel wyniósł 0,95 (95% CI: 0,82-1,10;  $p=0,4928$ ) (wyniki z badania OAK).

Przebieg krzywych Kaplana-Meiera wskazuje, że w przypadku stosowania atezolizumabu ma miejsce opóźniony efekt kliniczny (wyrażony przeżyciem bez progresji) z utrzymującą się długookresową korzyścią (od 6. miesiąca obserwowana jest stała przewaga atezolizumabu). Długookresowe korzyści są charakterystyczne dla terapii immuno-onkologicznych w skład których wchodzi atezolizumab (Chen 2013).

Krzywe przeżycia bez progresji nie objęły całego dożywotniego przebiegu choroby (tj. nie przyjęły wartości zerowych), w związku z czym wymagane jest prognozowanie (inaczej: modelowanie) przebiegu przeżycia w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy ujęty w krzywych Kaplana-Meiera.

W analizach ekonomicznych wymagających modelowania długookresowego przeżycia krzywe Kaplana-Meiera mogą zostać zastąpione przez ściśle określone matematyczne funkcje przeżycia (tzw. parametryczne funkcje przeżycia). Funkcje dobrane są w sposób zapewniający precyzyjne przybliżenie do krzywych Kaplana-Meiera. Główną zaletą parametrycznych funkcji przeżycia jest łatwość prognozowania przeżycia w horyzoncie wykraczającym poza okres czasu odwzorowany krzywymi Kaplana-Meiera. Możliwe jest również wykorzystanie krzywych Kaplana-Meiera poprzez dołączenie (w okresie wykraczającym poza horyzont ujęty krzywymi Kaplana-Meiera) do nich parametrycznych funkcji przeżycia.

W przypadku stosowania parametrycznych funkcji przeżycia możliwe są dwa podejścia do modelowania (Davies 2012, Latimer 2013):

- przyjęcie krzywych parametrycznych oddzielnych dla interwencji i komparatora;
- przyjęcie krzywej parametrycznej dla interwencji, podczas gdy dla komparatora przyjmuje się krzywą parametryczną odpowiadającą interwencji skorygowaną o hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*); w podejściu tym wymagana jest proporcjonalność hazardu.

Hazard jest prawdopodobieństwem wystąpienia danego zdarzenia w przyszłej danej jednostce czasu, pod warunkiem, że zdarzenie to nie wystąpiło wcześniej; skumulowany hazard można obliczyć z funkcji przeżycia za pomocą wzoru:

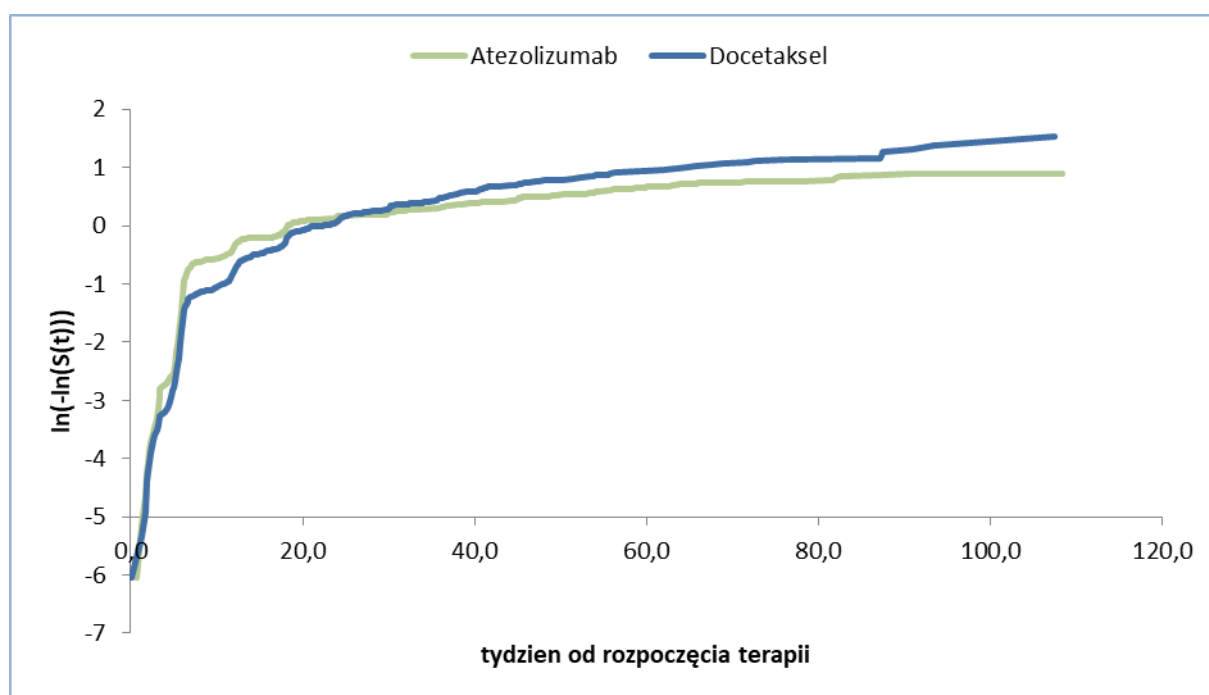
$$\text{skumulowany hazard} = -\ln(S(t)),$$

gdzie  $S(t)$  jest funkcją przeżycia, oznaczającą prawdopodobieństwo dożycia do chwili  $t$ , na przykład – krzywą przeżycia bez progresji (PFS).

Hazard względny jest ilorazem hazardu dla interwencji oraz hazardu dla komparatora. W sytuacji gdy hazard w jednej grupie leczonej równy jest stałej w czasie proporcji hazardu w drugiej grupie leczonej, mówi się o proporcjonalności hazardu. Proporcjonalność hazardu można zbadać analizując wykres zlogarytmowanych hazardów skumulowanych (ang. *log-cumulative hazard*) (Davies 2012).

Wykres 4 przedstawia zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia bez progresji (PFS) dla atezolizumabu oraz docetakselu; krzywe PFS pochodzą z badania OAK (data odcięcia 07.07.2016). Krzywe zlogarytmowanych hazardów skumulowanych przecinają się, w związku z czym nie zachodzi proporcjonalność hazardów. Wobec powyższego nie można przyjąć metody modelowania opierającej się na hazardzie względnym.

Wykres 4. Zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia bez progresji (PFS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.



W związku z faktem, że hazardy nie są proporcjonalne zasadne jest aby dla każdej z terapii (atezolizumab, docetaksel) modelowanie przeżycia bez progresji przeprowadzone zostało w oparciu o odrębną krzywą.

Krzywe Kaplana-Meiera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w przeżyciu bez progresji (HR = 0,95; 95% CI: 0,82-1,10; p=0,4928; wyniki z badania OAK; zobacz Wykres 3, str. 27.). Należy jednak zaznaczyć, że krzywe Kaplana-Meiera nie objęły dożywotniego horyzontu czasowego dla wszystkich pacjentów, wobec czego możliwe jest, że przy charakterystycznym dla immunoterapii utrzymywaniu się długookresowej skuteczności (Chen 2012), wartość hazardu względnego wraz z istotnością statystyczną uległyby zmianie w horyzoncie dożywotnim.

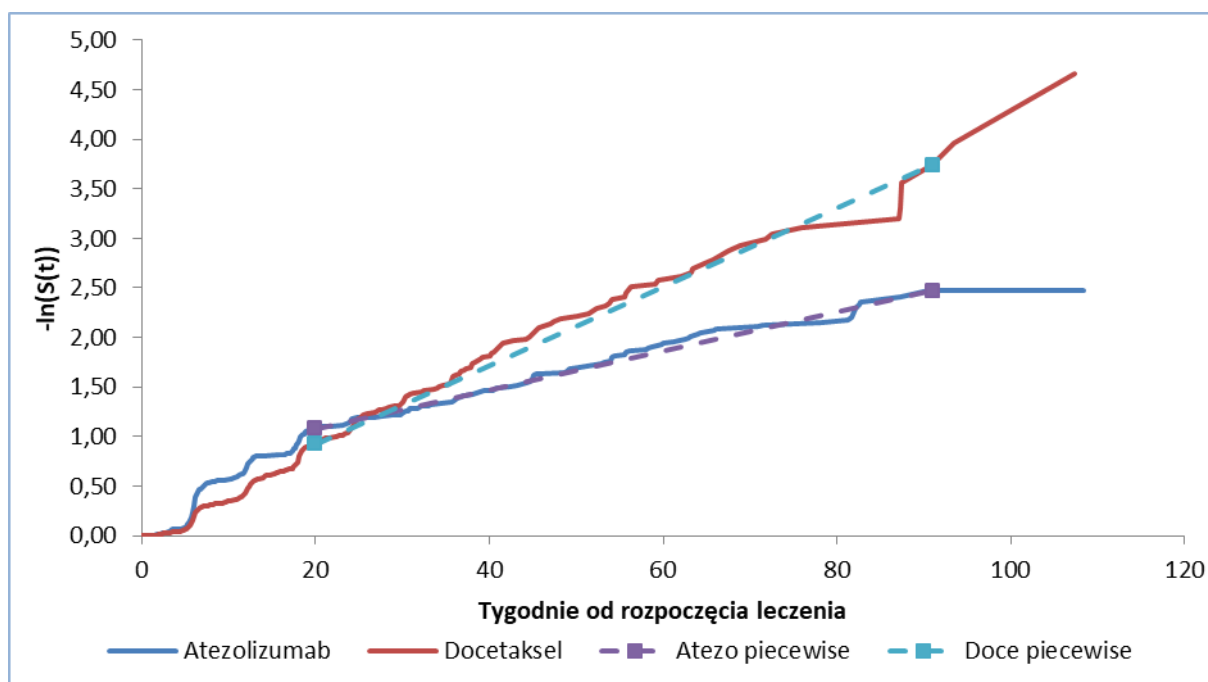
W celu dokładnego odwzorowania skuteczności z badania OAK, w niniejszej analizie ekonomicznej modelowanie przeprowadzono z bezpośrednim wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera. Wykres 4 (str. 29.), przedstawiający zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia bez progresji, wskazuje na liniowy wzrost hazardów skumulowanych począwszy od około 20 tygodnia terapii. Wobec powyższego w horyzoncie wykraczającym poza okres ujęty krzywymi Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji modelowanie może zostać przeprowadzone z wykorzystaniem modelu częściami wykładniczego (ang. *piecewise exponential model*).

#### **Wyznaczenie modelu częściami wykładniczego (*piecewise exponential model*)**

Wykres 5 (str. 31.) przedstawia hazardy skumulowane z analizy przeżycia bez progresji (PFS) z zaznaczeniem liniowego wzrostu hazardów skumulowanych w zależności od czasu. Wartości liczbowe skumulowanych hazardów przedstawiono w załączniku (Tabela 43) W drodze wizualnej analizy przebiegu hazardów skumulowanych przyjęto, że liniowość hazardów skumulowanych ma początek w 20. tygodniu, natomiast koniec – w 91. tygodniu (tj. w 21. miesiącu).

Krzywe Kaplana-Meiera uwzględniają horyzont do 25. miesiąca terapii, jednak w ostatnich miesiącach liczba pacjentów z ryzykiem (ang. *number at risk*) progresji lub zgonu była względnie mała (mniej niż 5% populacji włączonej do badania OAK), w związku z czym przebieg krzywych w końcowych miesiącach może zostać zastąpiony przez modelowanie (*Pocock 2002*). W modelu przyjęto, że do 91. tygodnia przeżycie bez progresji będzie wyznaczone bezpośrednio z krzywych Kaplana-Meiera, natomiast po 91. tygodniu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji będzie obliczone z modelu częściowo wykładniczego (przyjmując tym samym, że tempo progresji z okresu od 20. do 91. tygodnia utrzyma się po 91. tygodniu).

Wykres 5. Hazardy skumulowane z analizy przeżycia bez progresji (badanie OAK) oraz liniowe dopasowania do hazardów dla atezolizumabu i docetakselu.



Hazard (tygodniowe prawdopodobieństwo progresji lub zgonu) obliczony został ze wzoru:

$$hazard = 1 - e^{(-regresja\ liniowa(zb\acute{o}r\ tygodni; zb\acute{o}r\ skumulowanych\ hazard\acute{o}w))}$$

gdzie:

- zb\acute{o}r tygodni odpowiada tygodniom od 20. do 91.;
- w sk\ad zbioru skumulowanych hazard\acute{o}w wchodzi\ą hazardy skumulowane odpowiadaj\ące tygodniom od 20. do 91.;
- regresja liniowa zosta\ła przeprowadzona z wykorzystaniem funkcji dost\epnej w j\ęzyku programowania VBA (Visual Basic for Application): „*Application.WorksheetFunction.LinEst(zb\acute{o}r tygodni, zb\acute{o}r skumulowanych hazard\acute{o}w, True, True)*”.

W modelu do 91. tygodnia przeżycie bez progresji by\o wyznaczone bezpo\rednio z krzywych Kaplana-Meiera, natomiast po 91. tygodniu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji by\o obliczone wed\ug nast\epuj\ącego wzoru:

$$S(t) = S(t - 1) \times (1 - hazard)$$

gdzie:  $S(t)$  oznacza prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji do tygodnia  $t$ ;  $S(t-1)$  oznacza prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji do tygodnia  $t-1$ ;  $hazard$  zosta\ł obliczony w ramach modelu cz\ęściowo wykładniczego opisanego powyżej.

Poniższa tabela przedstawia wartości hazardów względnych wyznaczonych dla modelu częściami wykładniczego.

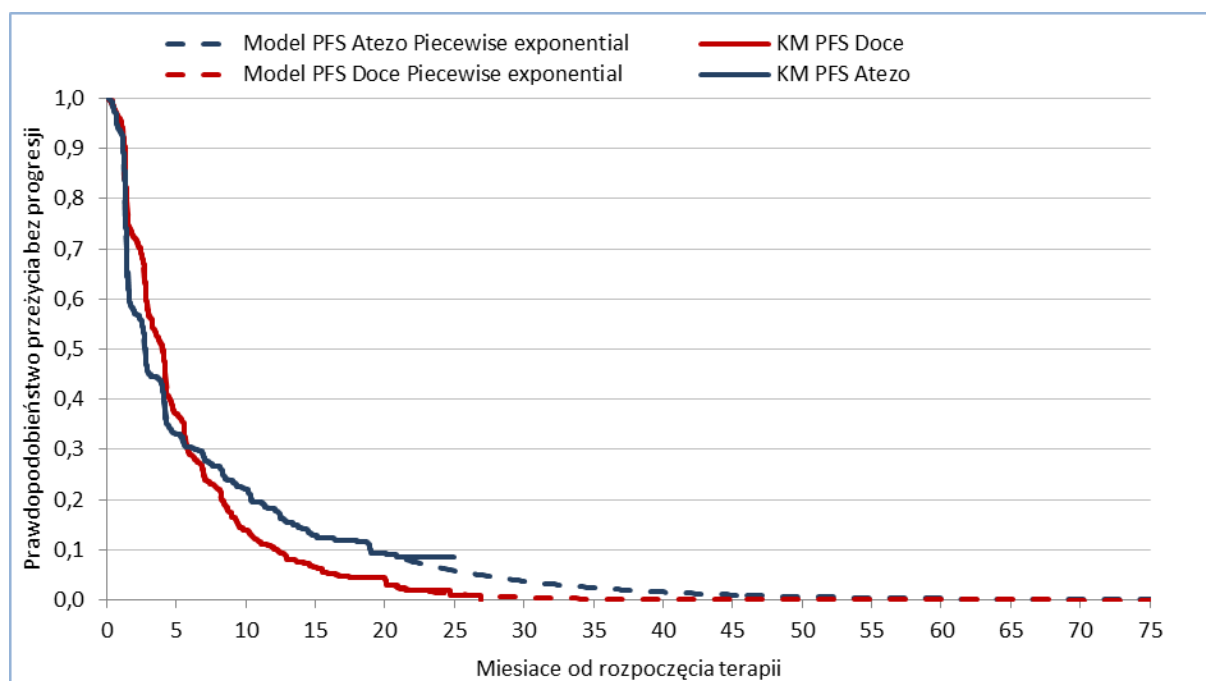
Tabela 4. Wartości hazardów względnych wyznaczonych dla modelu częściami wykładniczego (piecewise exponential).

	Atezolizumab	Docetaksel
Hazard	0,020	0,038
R <sup>2</sup> (współczynnik determinacji; miara jakości dopasowania modelu)	0,99	0,99

Tygodniowe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 91. tygodniu wyznaczono na poziomie 0,98 (obliczone jako 1-0,02) w grupie leczonej atezolizumabem oraz 0,962 (obliczone jako 1-0,038) w grupie leczonej docetakselem. Współczynniki determinacji (Tabela 4) wskazują, że model częściowo wykładniczy jest bardzo dobrze dopasowany do krzywych Kaplan-Meiera (wartości R<sup>2</sup> są bliskie wartości 1).

Poniższy wykres przedstawia zastosowanie modelu częściami wykładniczego: do krzywych Kaplana-Meiera doklejona zostaje prognoza przeżycia bez progresji wyznaczona w oparciu o model częściami wykładniczy.

Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji (PFS) oraz model częściami wykładniczy.





## Wyznaczenie parametrycznych funkcji przeżycia

W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera wyznaczono również klasyczne parametryczne funkcje przeżycia: eksponencjalną, Weibulla, log-normalną, gamma, log-logistyczną, Gompertza oraz NPH (brak proporcjonalności hazardów, ang. *non-proportional hazards*) Weibulla. Każdą z wymienionych funkcji można zapisać za pomocą równania matematycznego zawierającego parametry danej funkcji. Wyznaczenie parametrycznej funkcji przeżycia polega na wyznaczeniu wartości parametrów tej funkcji w taki sposób aby funkcja możliwie jak najdokładniej odwzorowywała przebieg krzywej Kaplana-Meiera. Stopień dopasowania parametrycznej funkcji do krzywej Kaplana-Meiera można ocenić w oparciu o wizualną ocenę dopasowania oraz kryteria AIC (*Akaike Information Criterion*) i BIC (*Bayesian Information Criteria*) (Latimer 2013).

Parametryczne funkcje przeżycia bez progresji zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z poziomu pacjenta (Tabela 5). Model globalny zawiera wyniki obliczeń przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania SAS 9.4.

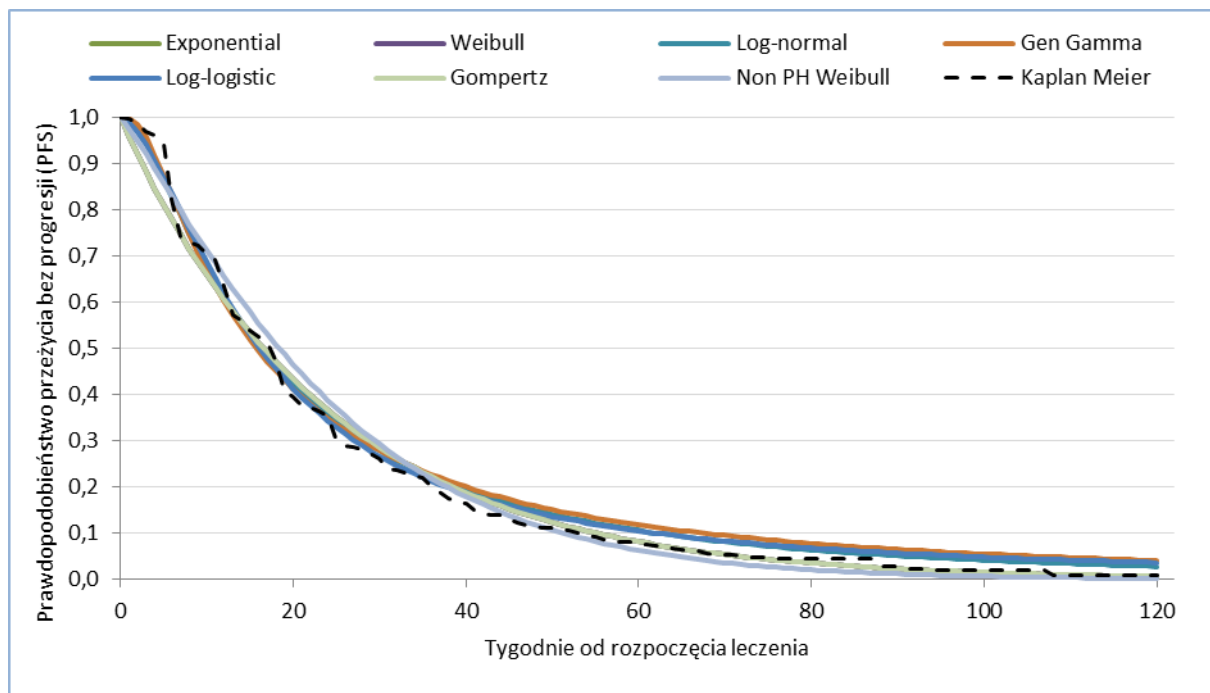
Tabela 5. Wartości parametrów funkcji przeżycia bez progresji (PFS) dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla atezolizumabu i docetakselu.

Nazwa funkcji parametrycznej	Równanie funkcji parametrycznej użyte w modelu	Wartości parametrów: atezolizumab	Wartości parametrów: docetaksel	AIC (ranking)	BIC (ranking)
Eksponencjalna	$= \text{EXP}(-\text{penl} * t)$	penl = 0,0356	penl = 0,0417	2519,1 (5)	2 528,6 (5)
Weibulla	$= \text{EXP}(-\text{pwnl} * t^{\text{pwng}})$	pwnl = 0,0357 pwng = 0,9996	pwnl = 0,0418 pwng = 0,9996	2 521,1 (6)	2 535,4 (6)
Log-normalna	$= \text{JEŻELI}(t = 0; 1; (1 - \text{ROZKŁAD.NORMALNY}((\text{LN}(t) - \text{pnnl}) / \text{pnng}); 0; 1; \text{PRAWDA})))$	pnnl = 2,7169 pnng = 1,0502	pnnl = 2,7837 pnng = 1,0502	2 373,3 (2)	2 387,5 (2)
Gamma	$= \text{JEŻELI}(t=0; 1; \text{JEŻELI}(\text{JEŻELI}(\text{psa}=0; \text{pg}_{01}; \text{pg}_{07}) > 0; 1 - \text{ROZKŁAD.GAMMA}(\text{pgnl} * t^{\text{pgnd}}; \text{pgng}; 1; \text{PRAWDA}); 1 - (1 - \text{ROZKŁAD.GAMMA}(\text{pgnl} * t^{\text{pgnd}}; \text{pgng}; 1; \text{PRAWDA}))))$	pgnl = 21,4015 pgnd = 9,8694 pgng = -0,3054	pgnl = 22,1491 pgnd = 9,8694 pgng = -0,3054	2 362,0 (1)	2 381,0 (1)
Log-logistyczna	$= (1 / (1 + \text{plnl} * t^{\text{plng}}))$	plnl = 0,0138 plng = 1,6343	plnl = 0,0106 plng = 1,6343	2 384,9 (3)	2 399,1 (3)
Gompertza	$= \text{EXP}((\text{pznl} / \text{pzng}) * (1 - \text{EXP}(\text{pzng} * t)))$	pznl = 0,0356 pzng = 0,0000	pznl = 0,0417 pzng = 0,0000	2 521,1 (7)	2 535,4 (7)
NPH Weibull	$= \text{EXP}(-\text{pnphwnl} * t^{\text{pnphwng}})$	pnphwnl = 0,06 pnphwng = 0,88	pnphwnl = 0,02 pnphwng = 1,17	2 496,1 (4)	2 515,0 (4)

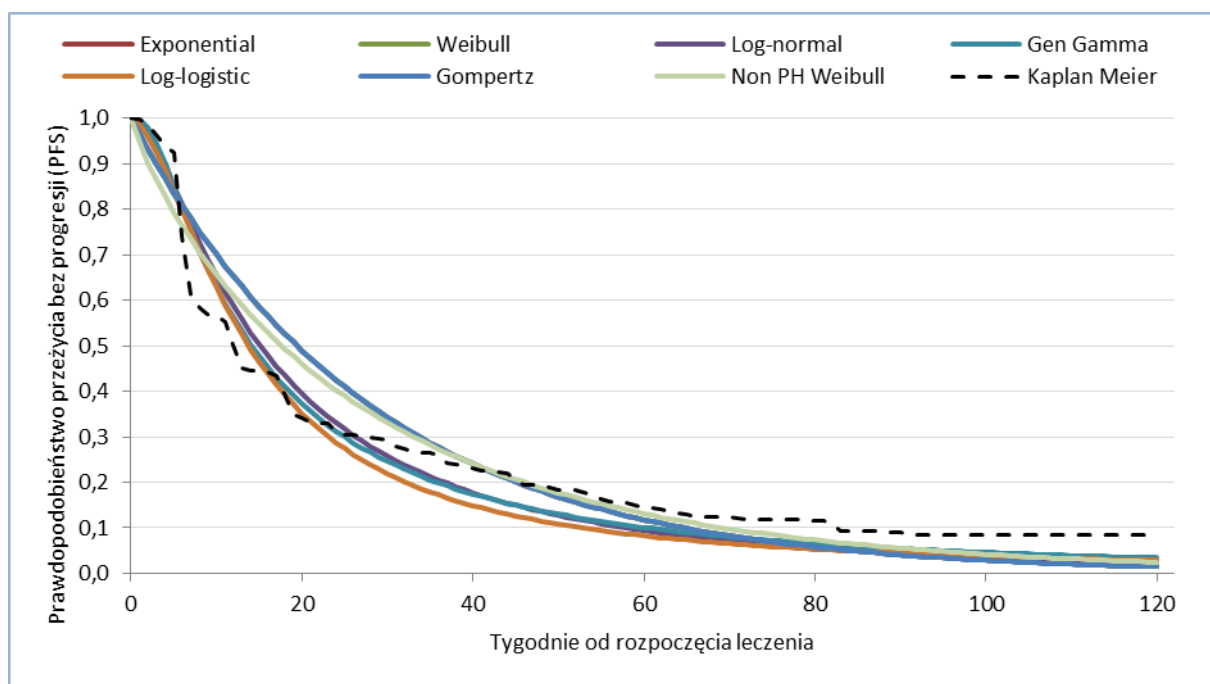
Tabela przedstawia wyniki obliczeń autorów modelu globalnego (w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania OAK). „t” oznacza numer tygodnia (licząc od momentu rozpoczęcia leczenia atezolizumabem albo docetakselem). Wartości kryteriów AIC i BIC zostały wyznaczone wspólnie dla atezolizumabu i docetakselu; im mniejsza liczba w nawiasie tym dana funkcja parametryczna jest lepiej dostosowana do krzywych Kaplana-Meiera.

Wizualna ocena dopasowania funkcji parametrycznych wskazuje, że o ile dla docetakselu funkcje te są dobrym przybliżeniem krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 7), to dla atezolizumabu przebieg funkcji parametrycznych zdecydowanie odbiega od krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 8).

Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla docetakselu.



Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla atezolizumabu.

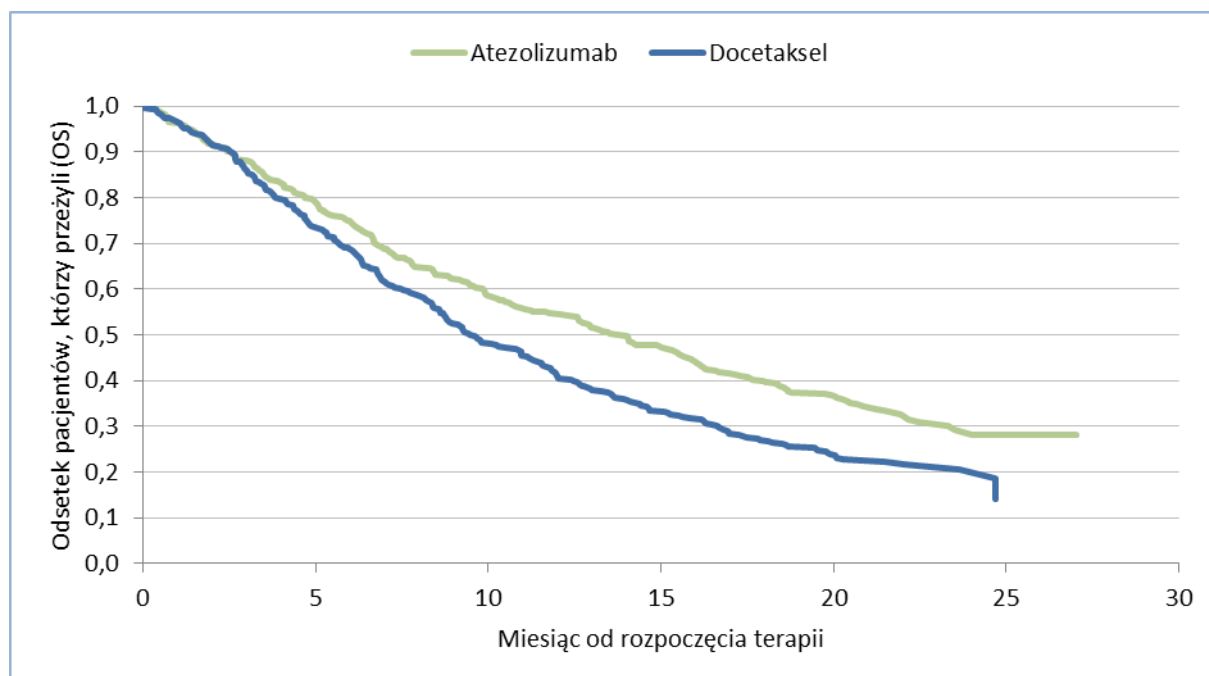


Parametryczne funkcje przeżycia nie dostarczyły akceptowalnie precyzyjnych przybliżeń krzywych Kaplana-Meiera dla atezolizumabu w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto modelowanie oparte na modelu częściowo wykładniczym (*piecewise exponential model*). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wszystkich funkcji parametrycznych.

### 1.3.10.3. Prawdopodobieństwo zgonu chorych na raka płuca

W modelu wykorzystano wyniki badania OAK w ocenie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), z datą odcięcia 07.07.2016 r. (zobacz Wykres 9; zobacz też szczegółowe wartości liczbowe przedstawione w załączniku: Tabela 44, str. 130).

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (OS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.



Horyzont obserwacji w badaniu OAK był wystarczająco długi aby krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (OS) objęły horyzont dożywotni dla większości pacjentów.

Wykres 9 wskazuje, że w początkowym okresie leczenia (3 miesiące) prawdopodobieństwo zgonu nie różniło się pomiędzy grupami. Poczawszy od około 3. miesiąca odsetek pacjentów, którzy przeżyli był większy w grupie leczonej atezolizumabem; przewaga atezolizumabu utrzymała się do końca horyzontu obserwacji; przewaga atezolizumabu osiągnęła istotność statystyczną: HR = 0,73 (95% CI 0,62;0,87);  $p=0,0003$  (Rittmeyer 2017). Przebieg krzywych Kaplana-Meiera wskazuje zatem, że w przypadku stosowania atezolizumabu ma miejsce opóźniony efekt kliniczny (wyrażony przeżyciem całkowitym).

Krzywe przeżycia całkowitego (OS) nie objęły całego dożywotniego przebiegu choroby dla wszystkich pacjentów (tj. nie przyjęły wartości zerowych), w związku z czym wymagane jest prognozowanie przebiegu przeżycia całkowitego w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy ujęty w krzywych Kaplana-Meiera.

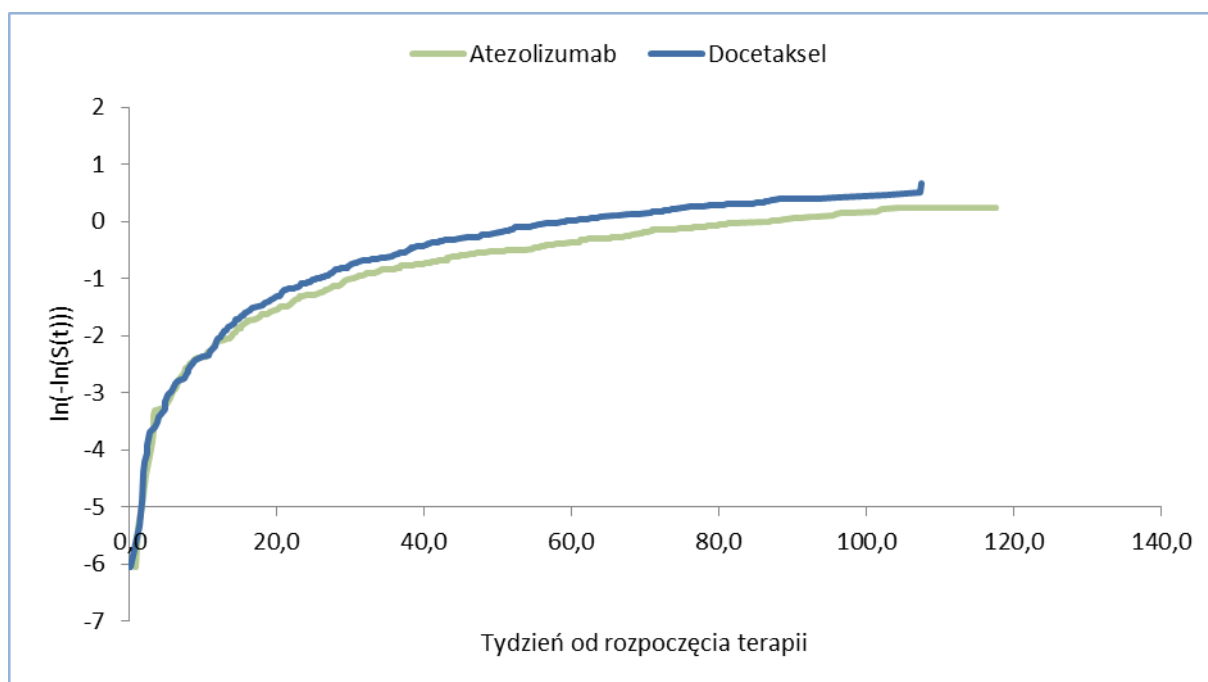
Analogicznie jak w przypadku krzywych przeżycia bez progresji krzywe Kaplana-Meiera w zakresie przeżycia całkowitego (OS) mogą zostać zastąpione przez ściśle określone matematyczne funkcje przeżycia (parametryczne funkcje przeżycia). Funkcje dobrane są w sposób zapewniający precyzyjne przybliżenie do krzywych Kaplana-Meiera.

W przypadku stosowania parametrycznych funkcji przeżycia możliwe są dwa podejścia do modelowania (*Davies 2012, Latimer 2013*):

- przyjęcie krzywych parametrycznych oddzielnych dla interwencji i komparatora;
- przyjęcie krzywej parametrycznej dla interwencji, podczas gdy dla komparatora przyjmuje się krzywą parametryczną odpowiadającą interwencji skorygowaną o hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*); w podejściu tym wymagana jest proporcjonalność hazardu.

Wykres 10 (str. 37) przedstawia zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia całkowitego (OS) dla atezolizumabu oraz docetakselu, z badania OAK (data odcięcia 07.07.2016). Krzywe zlogarytmowanych hazardów skumulowanych przecinają się po czym przez większość okresu obserwacji stopniowo oddalają się od siebie, w związku z czym nie zachodzi proporcjonalność hazardów. Wobec powyższego nie można przyjąć metody modelowania opierającej się na hazardzie względnym.

Wykres 10. Zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia całkowitego (OS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.



W związku z faktem, że hazardy nie są proporcjonalne zasadne jest aby dla każdej z terapii (atezolizumab, docetaksel) modelowanie przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzone zostało w oparciu o odrębną krzywą.

#### Wyznaczenie parametrycznych funkcji przeżycia

Analogicznie jak to miało miejsce w przypadku przeżycia bez progresji (PFS), również w ramach przeżycia całkowitego (OS) wyznaczono klasyczne parametryczne funkcje przeżycia: eksponencjalną, Weibulla, log-normalną, gamma, log-logistyczną, Gompertza. Parametryczne funkcje przeżycia całkowitego zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z poziomu pacjenta (Tabela 6). Model globalny zawiera wyniki obliczeń przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania SAS 9.4.

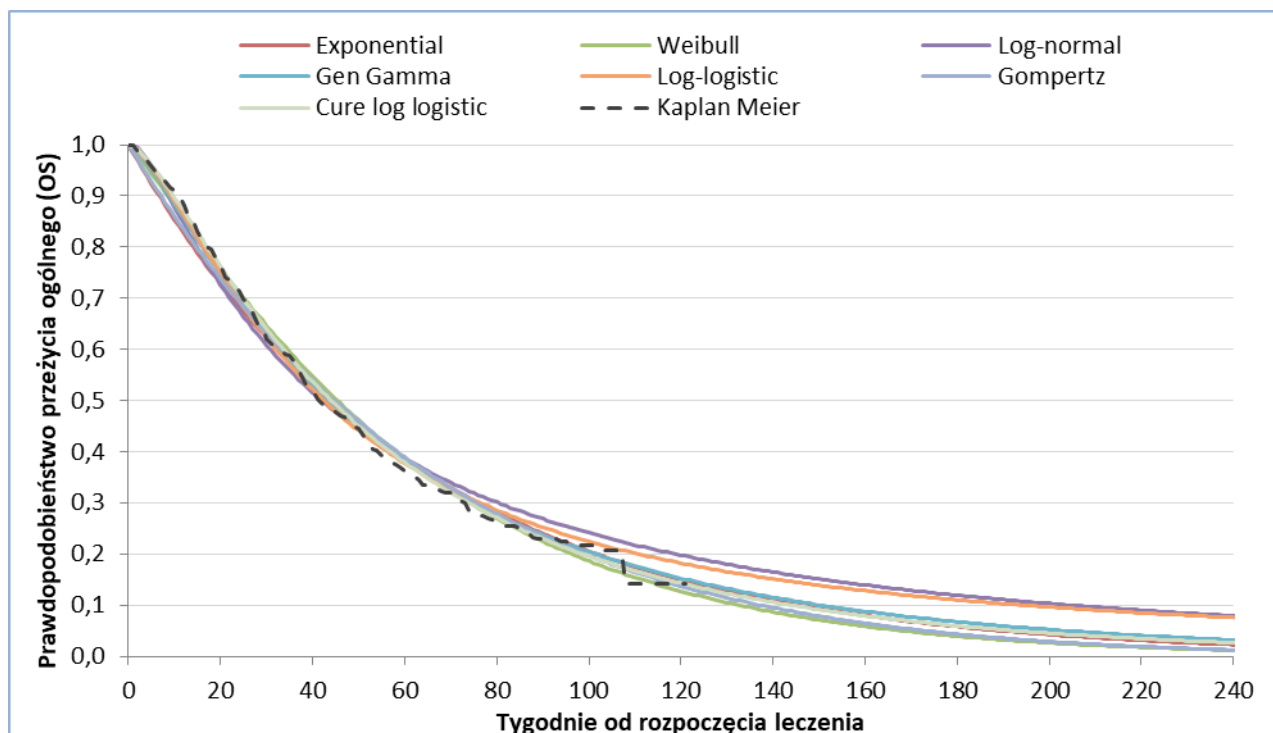
Tabela 6. Wartości parametrów funkcji przeżycia całkowitego (OS) dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla atezolizumabu i docetakselu.

Nazwa funkcji parametrycznej	Równanie funkcji parametrycznej użyte w modelu	Wartości parametrów: atezolizumab	Wartości parametrów: docetaksel	AIC (ranking)	BIC (ranking)
Eksponencjalna	$= \text{EXP}(-\text{penl} * t)$	penl = 0,0116	penl = 0,0158	2 266,5 (4)	2 276,0 (4)
Weibulla	$= \text{EXP}(-\text{pwnl} * t^{\text{pwng}})$	pwnl = 0,0070 pwng = 1,1190	pwnl = 0,0097 pwng = 1,1190	2 259,1 (3)	2 273,3 (3)
Log-normalna	$= \text{JEŻELI}(t = 0; 1; (1 - \text{ROZKŁAD.NORMALNY}((\text{LN}(t) - \text{pnnl}) / \text{pnng}); 0; 1; \text{PRAWDA})))$	pnnl = 4,0094 pnng = 1,2325	pnnl = 3,7388 pnng = 1,2325	2 270,5 (6)	2 284,8 (6)
Gamma	$= \text{JEŻELI}(t=0; 1; \text{JEŻELI}(\text{JEŻELI}(\text{psa}=0; \text{pg}_01; \text{pg}_07) > 0; 1 - \text{ROZKŁAD.GAMMA}(\text{pgnl} * t^{\text{pgnd}}; \text{pgng}; 1; \text{PRAWDA}); 1 - (1 - \text{ROZKŁAD.GAMMA}(\text{pgnl} * t^{\text{pgnd}}; \text{pgng}; 1; \text{PRAWDA}))))$	pgnl = 0,2770 pgnd = 2,9895 pgng = 0,5567	pgnl = 0,3260 pgnd = 2,9895 pgng = 0,5567	2 252,4 (2)	2 271,3 (2)
Log-logistyczna	$= (1 / (1 + \text{plnl} * t^{\text{plng}}))$	plnl = 0,0029 plng = 1,4475	plnl = 0,0044 plng = 1,4475	2 251,9 (1)	2 266,1 (1)
Gompertza	$= \text{EXP}((\text{pznl} / \text{pzng}) * (1 - \text{EXP}(\text{pzng} * t)))$	pznl = 0,0109 pzng = 0,0017	pznl = 0,0149 pzng = 0,0017	2 267,3 (5)	2 281,6 (5)

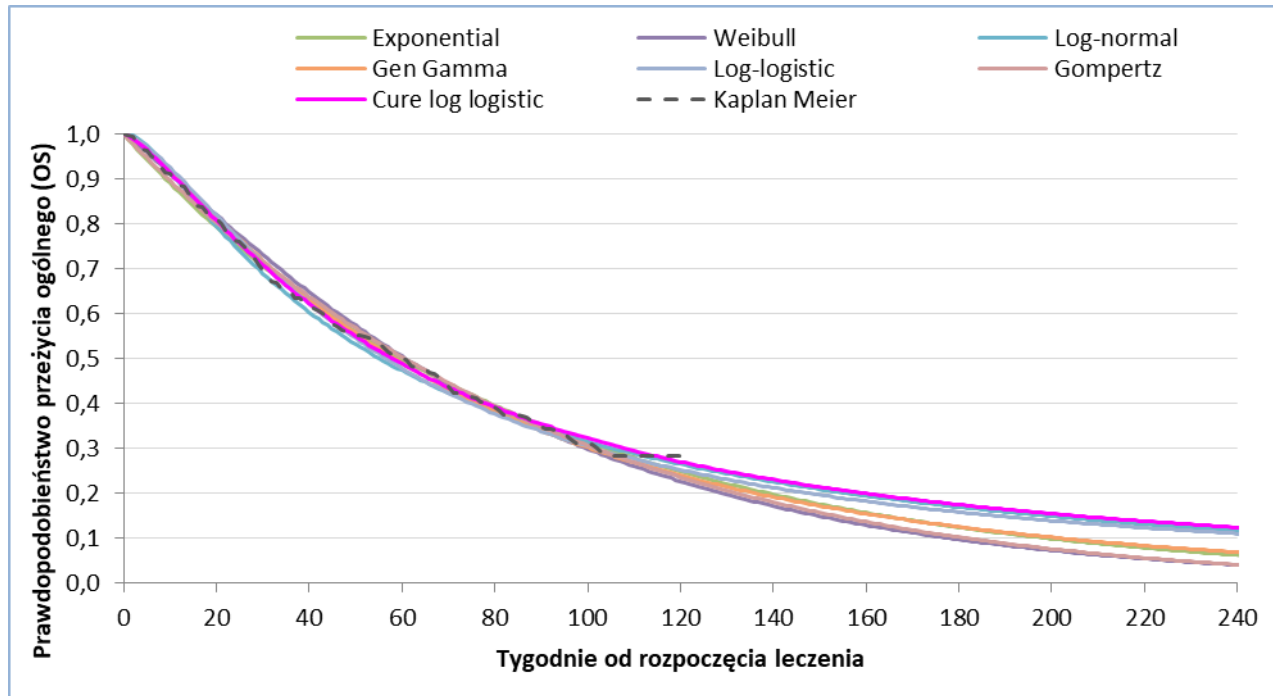
Tabela przedstawia wyniki obliczeń autorów modelu globalnego (w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania OAK). „t” oznacza numer tygodnia (licząc od momentu rozpoczęcia leczenia atezolizumabem albo docetakselem). Wartości kryteriów AIC i BIC zostały wyznaczone wspólnie dla atezolizumabu i docetakselu; im mniejsza liczba w nawiasie tym dana funkcja parametryczna jest lepiej dostosowana do krzywych Kaplana-Meiera.

Wizualna ocena dopasowania funkcji parametrycznych (Wykres 11) oraz kryteria AIC i BIC wskazują, że dla docetakselu w horyzoncie obserwacji z badania OAK (tj. w okresie, dla którego wyznaczono krzywą Kaplana-Meiera) najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną jest krzywa log-logistyczna, a druga w kolejności jest krzywa Gamma. Jednak analiza wizualna krzywych poza horyzontem badania OAK wskazuje, że krzywa log-logistyczna prowadzi do przeżycia całkowitego zawyżonego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera, podczas gdy krzywa Gamma jest zbliżona do krzywej Kaplana-Meiera w całym horyzoncie obserwacji. Wobec powyższego krzywą Gamma należy uznać za krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do przebiegu przeżycia całkowitego (OS) dla docetakselu. W przypadku atezolizumabu, wizualna ocena dopasowania funkcji parametrycznych (Wykres 12) oraz kryteria AIC i BIC wskazują, że parametryczna krzywa log-logistyczna jest najlepiej dopasowana do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera.

Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego (OS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla docetakselu.



Wykres 12. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla atezolizumabu.



### Metodologia wyznaczania funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby

Należy zaznaczyć, że krzywe Kaplana-Meiera nie objęły dożywotniego horyzontu czasowego dla wszystkich pacjentów, wobec czego możliwe jest, że przy charakterystycznym dla immunoterapii

utrzymywaniu się długookresowej skuteczności (Chen 2013), wartość hazardu względnego mógłby ulec zmniejszeniu w horyzoncie dożywotnym.

Analiza krzywych przeżycia całkowitego w badaniu OAK wskazuje, że wraz z upływem kolejnych tygodni (mierząc od rozpoczęcia leczenia), korzyści wynikające z zastosowania atezolizumabu są coraz wyraźniejsze (Wykres 9). Różnica na końcach krzywych Kaplana-Meiera (stabilizacja OS dla atezolizumabu z jednoczesną przewagą nad klasyczną chemioterapią) jest charakterystyczna dla immunoterapii w onkologii. Przeżycie całkowite wynikające z zastosowania immunoterapii nie jest dobrze opisywane przez standardowe modele przeżycia (np. przez klasyczne funkcje parametryczne) (Chen 2013). Wobec powyższego w literaturze opisano rozszerzenia kilku modeli parametrycznych, wprowadzając frakcję pacjentów w remisji choroby (*cure rate fraction*) (Lambert 2007). W takich modelach zakłada się, że u pewnego odsetka (frakcji) pacjentów ( $\pi > 0$ ) zaobserwuje się długookresowe wydłużenie przeżycia. W terminologii frakcja ta określana jest mianem „wyleczonej” (*cured*). Należy wyraźnie zaznaczyć, że długookresowe przeżycie może wynikać z długo otrzymującej się remisji choroby lub stabilnego stanu choroby i nie oznacza, że frakcja ta jest wyleczona w klinicznym tego słowa znaczeniu. Wobec powyższego angielski termin „cure” nie należy tłumaczyć dosłownie jako „wyleczony”. Przyjmuje się, że pacjentom z rzeczonej frakcji, z powodu długo utrzymującej się stabilizacji choroby, przypisywać można prawdopodobieństwo zgonu na poziomie populacji ogólnej, w miejsce prawdopodobieństwa zgonu z powodu danej choroby (Lambert 2007). W niniejszej analizie, aby uniknąć ewentualnych nieporozumień, zdecydowano o użyciu terminu „pacjenci w remisji choroby”, zamiast „pacjenci wyleczeni”.

Założenie, że u części pacjentów nastąpi długotrwała stabilizacja choroby sprawia, iż funkcja przeżycia związana z chorobą jest niewłaściwa, ponieważ we frakcji pacjentów w remisji choroby u pewnego odsetka pacjentów nie wystąpi zgon związany z chorobą ( $S_u(t)$ ), zgodnie z poniższym wzorem:

$$P[T > t] = \pi + (1 - \pi)S_u(t),$$

gdzie  $S_u(t)$  jest funkcją przeżycia pacjentów nie należących do frakcji pacjentów w remisji choroby.

Wobec powyższego funkcję przeżycia wszystkich chorych można zapisać jako iloczyn funkcji przeżycia w chorobie oraz funkcji przeżycia całkowitego  $S^*(t)$  (np. śmiertelność w populacji ogólnej), według następującej reguły

$$S(t) = S^*(t) \cdot (\pi + (1 - \pi)S_u(t)).$$



Funkcja przeżycia całkowitego  $S^*(t)$  może pochodzić ze źródeł innych niż badania kliniczne (np. z krajowych rejestrów zgonów w populacji ogólnej).

Warto zauważyć, że śmiertelność ogólna jest uzależniona od wieku chorego, zatem funkcję przeżycia wszystkich chorych można zapisać również następująco:

$$S(t,a) = S^*(t+a) \cdot (\pi + (1 - \pi)S_u(t))$$

gdzie „a” oznacza wiek chorego w momencie rozpoczęcia leczenia, natomiast t oznacza czas, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia. Zatem różnemu wiekowi początkowemu „a” odpowiadałaby inna funkcja przeżycia wszystkich chorych. Jeśli dostępna jest informacja o wieku chorych w momencie rozpoczęcia leczenia (np. w ramach badania klinicznego), możliwe jest wykorzystanie metody największej wiarygodności w celu wyznaczenia funkcji przeżycia w całej populacji chorych odpowiadającej populacji o średnim wieku początkowym „a”.

W sytuacji, gdy klasyczne parametryczne funkcje przeżycia nie są odpowiednie, przeżycie całkowite (OS) może być ekstrapolowane poza horyzont obserwacji z badania klinicznego z wykorzystaniem wyznaczania przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby. Warunkiem koniecznym do wyznaczania przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby jest ustalenie frakcji (odsetka) pacjentów w remisji choroby. W przeciwieństwie do standardowej metodologii wyznaczania przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby (*Lambert 2007*), model wykorzystywany na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej, nie uwzględnia ustalonej (przyjętej wyjściowo) pewnej frakcji pacjentów w remisji. Obecne dowody naukowe nie pozwalają na przyjęcie pewnej zadanej z góry frakcji pacjentów w remisji choroby w raku płuca leczonych w 2. albo 3. linii leczenia (*Borghaei 2015, Garon 2015*), wobec czego w modelu wprowadzono możliwość wyboru frakcji pacjentów w remisji choroby.

Na potrzeby modelu wprowadzono sześć różnych funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby dla atezolizumabu, w zależności od wyboru frakcji pacjentów w remisji - możliwe jest wybranie jednej z następujących frakcji: 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%. W przypadku dostępności wyników przeżycia całkowitego w okresie znacznie przekraczającym horyzont obserwacji z badania klinicznego (np. horyzont kilkunastoletni) należałoby wybrać jedną z frakcji, odpowiadającą tym długoterminowym wynikom; dopóki tak długi horyzont obserwacji nie został osiągnięty zaleca się aby przyjąć (konserwatywnie) frakcję pacjentów w remisji na poziomie 0%.

Przyjęcie frakcji 0% oznacza, że model nie uwzględnia frakcji pacjentów, którym można przypisać jedynie śmiertelność z populacji ogólnej, co oznacza, że funkcja przeżycia z uwzględnieniem frakcji

pacjentów w remisji choroby jest iloczynem funkcji przeżycia w populacji ogólnej oraz funkcji przeżycia specyficznej dla chorych na raka płuca:

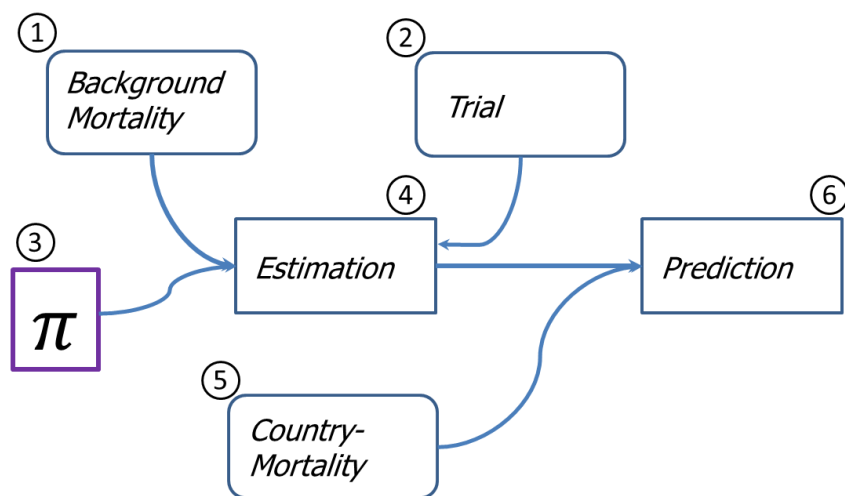
$$S(t) = S^*(t) \cdot (\pi + (1 - \pi) Su(t)),$$

co przy  $\pi = 0$  oznacza

$$S(t) = S^*(t) \cdot Su(t),$$

Wykres 13 przedstawia strukturę algorytmu wyznaczania funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.

Wykres 13. Struktura algorytmu wyznaczania funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.



Poniżej przedstawiono opis danych wejściowych i wyników wyjściowych opisanych na powyższej strukturze algorytmu. Danymi wejściowymi do wyznaczania funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby są:

- (1) śmiertelność z przyczyn innych niż rak płuca,
- (2) dane z badań klinicznych,
- (3) frakcja pacjentów w remisji choroby.

Dane wejściowe są uwzględnione w algorytmie służącym wyznaczeniu parametrów funkcji przeżycia  $S_u(t)$ . W modelu należy wykorzystać śmiertelność z populacji ogólnej (5), która uwzględnia lokalną charakterystykę populacji chorych na raka płuca (odsetek kobiet/mężczyzn, średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia) oraz czas jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia.

Ostatecznie model funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby jest uwzględniony w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Excel) według następującej wzoru:

$$OS_{(\text{rak płuca}, p_{\text{cure}}, \text{wiek} = \text{wiek początkowy} + t)} = OS_{(\text{populacja ogólna}, \text{wiek} = \text{wiek początkowy} + t)} \times (p_{\text{cure}} + (1 - p_{\text{cure}}) \times (1 / (1 + (t / p_{\text{skala}})^{p_{\text{kształt}}}))$$

gdzie:

- $OS_{(\text{rak płuca}, p_{\text{cure}}, \text{wiek} = \text{wiek początkowy} + t)}$  jest prawdopodobieństwem przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby w roku  $t$  od rozpoczęcia leczenia
- $t$  jest czasem (wyrażonym w latach), jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia;
- $OS_{(\text{populacja ogólna}, \text{wiek} = \text{wiek początkowy} + t)}$  jest prawdopodobieństwem zgonu z populacji ogólnej, w tygodniu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia, z uwzględnieniem odsetka kobiet/mężczyzn w populacji leczonej;
- $p_{\text{cure}}$  jest frakcją (odsetkiem) pacjentów z remisją choroby; w modelu istnieje możliwość wyboru jednej z wartości: 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%;
- funkcja „ $1 / (1 + (t / p_{\text{skala}})^{p_{\text{kształt}}})$ ” jest log-logistyczną funkcją przeżycia całkowitego wynikającego jedynie z przebiegu raka płuca wśród chorych bez remisji choroby; parametry log-logistycznej funkcji przeżycia ( $p_{\text{skala}}$ ,  $p_{\text{kształt}}$ ) zostały wyznaczone zgodnie z algorytmem opisanym w publikacji *Lambert 2007*. Dla każdej z rozważanych frakcji pacjentów w remisji estymowane zostały odrębne parametry log-logistycznej funkcji przeżycia, co oznacza, że dla każdej rozważanych frakcji pacjentów w remisji dostępną jest inna log-logistyczną funkcją przeżycia.

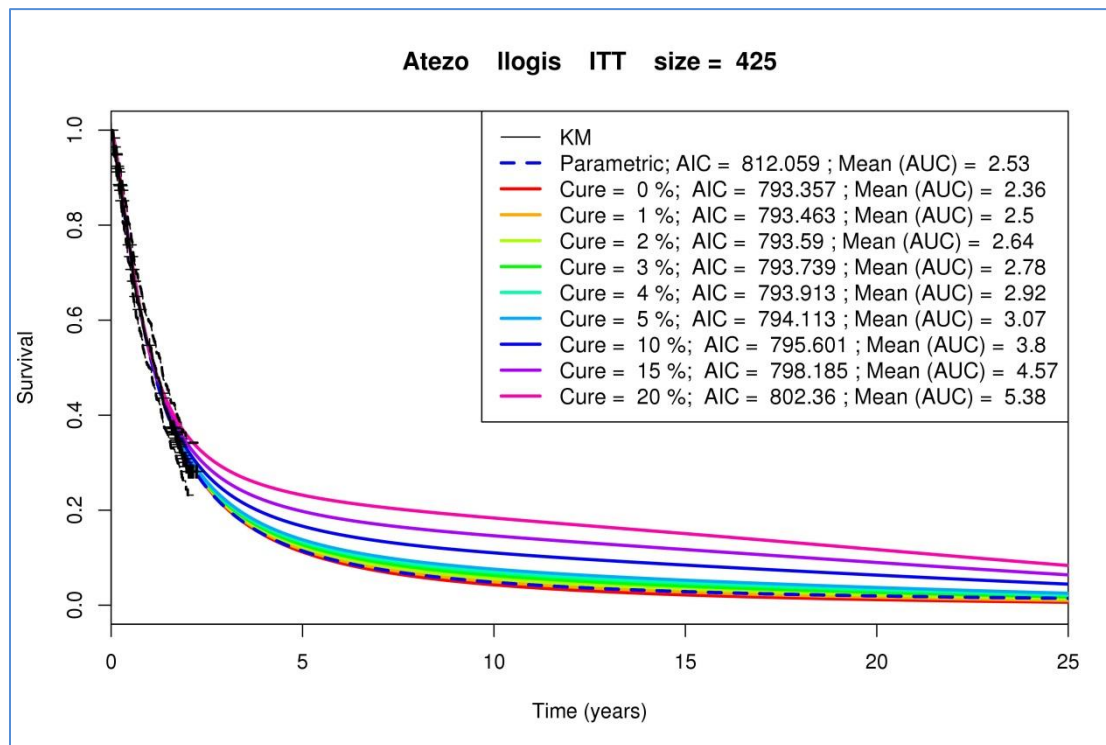
Przy wyznaczeniu funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby dla atezolizumabu uwzględniono log-logistyczną funkcję przeżycia, jako funkcję najlepiej dopasowaną do krzywej Kaplana-Meiera. Dla docetakselu, jako funkcję najlepiej dopasowaną do krzywej Kaplana-Meiera wybrano funkcję gamma i dla niej przeprowadzono analogiczną (jak dla atezolizumabu) estymację funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby; przyjęto, że dla docetakselu frakcja wynosi 0%. Wzór funkcji gamma wykorzystany przy wyznaczeniu funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby przedstawia się następująco:

$$ROZKŁAD.GAMMA((-cure\_q\_com^{-2}) * EXP(-cure\_q\_com * -(LN(B10) - (cure\_mu\_com)) / cure\_sigma\_com)); -cure\_q\_com^{-2}; 1; 1))$$

Pełen komplet wartości parametrów dla funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby przedstawiono w załączniku (Tabela 35, str. 114).

Wykres 14 przedstawia prognozę przeżycia całkowitego (OS) poza horyzont obserwacji z badania OAK, z uwzględnieniem różnych frakcji pacjentów w remisji choroby.

Wykres 14. Prognoza przeżycia całkowitego (OS) poza horyzont obserwacji z badania OAK, z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.



Obszar pod krzywą (AUC), przedstawiający średnią długość życia (w latach; w horyzoncie 20 lat; wartości niezdyskontowane), różni się znacząco w zależności od przyjętej frakcji pacjentów w remisji. W 20-letnim horyzoncie czasowym średnia długość życia wynikająca z zastosowania atezolizumabu przy użyciu logistycznej funkcji logistycznej wynosi od 2,36 lat, przy braku założeń dotyczących frakcji pacjentów z remisją (klasyczna parametryczna funkcja przeżycia log-logistyczna bez frakcji pacjentów w remisji), do 5,38 roku, przy założeniu frakcji pacjentów z remisją na poziomie 20%. Najbardziej konserwatywną krzywą przeżycia jest krzywa przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby na poziomie 0%.

Tabela 7 przedstawia odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku w zależności od funkcji przeżycia całkowitego.

Tabela 7. Odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku w zależności od funkcji przeżycia.

Funkcja przeżycia	Odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku: atezolizumab	Odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku: docetaksel
Atezolizumab: funkcja log-logistyczna (frakcja pacjentów w remisji: 0%) Docetaksel: funkcja gamma (frakcja pacjentów w remisji: 0%)	1,2%	0%
Eksponencjalna	0%	0%
Weibulla	0%	0%
Log-logistyczna	1,4%	1,0%
Log-normalna	0,9%	0,5%
Gamma	0%	0%
Gompertza	0%	0%

#### 1.3.10.4. Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny (śmiertelność z populacji ogólnej)

Zależne od wieku prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce, zaczerpnięte z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2016), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce (GUS 2016).

Mężczyźni				Kobiety			
Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
45	0,00415	73	0,04219	45	0,0015	73	0,02037
46	0,00459	74	0,0455	46	0,00168	74	0,02254
47	0,00509	75	0,04923	47	0,00187	75	0,02512
48	0,00563	76	0,05343	48	0,00209	76	0,02817
49	0,00622	77	0,05814	49	0,00232	77	0,03175
50	0,00686	78	0,06336	50	0,00258	78	0,03592
51	0,00757	79	0,06911	51	0,00286	79	0,0407
52	0,00833	80	0,07538	52	0,00318	80	0,04612
53	0,00915	81	0,08215	53	0,00352	81	0,05218
54	0,01005	82	0,0894	54	0,0039	82	0,05889
55	0,01101	83	0,09713	55	0,00432	83	0,06624
56	0,01204	84	0,10533	56	0,00477	84	0,07425

Mężczyźni				Kobiety			
Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
57	0,01315	85	0,11401	57	0,00527	85	0,08291
58	0,01434	86	0,12322	58	0,00581	86	0,09227
59	0,0156	87	0,13297	59	0,00639	87	0,10234
60	0,01694	88	0,14335	60	0,007	88	0,11318
61	0,01835	89	0,15442	61	0,00765	89	0,12486
62	0,01983	90	0,16612	62	0,00834	90	0,13734
63	0,02137	91	0,17882	63	0,00907	91	0,15089
64	0,02297	92	0,19224	64	0,00983	92	0,16534
65	0,02463	93	0,2064	65	0,01063	93	0,18072
66	0,02636	94	0,22128	66	0,01149	94	0,19702
67	0,02816	95	0,2369	67	0,0124	95	0,21423
68	0,03006	96	0,25324	68	0,01337	96	0,23236
69	0,03207	97	0,27029	69	0,01444	97	0,25137
70	0,03424	98	0,28804	70	0,01563	98	0,27126
71	0,03662	99	0,30646	71	0,01698	99	0,29197
72	0,03925	100	0,32552	72	0,01854	100	0,31348

Roczne prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku roczne przeliczono na cykl modelu (1 tydzień) za pomocą formuły:

$$p_{zgon/tydzień(wiek)} = 1 - e^{-\left(\frac{P_{zgon,kobieta}(wiek\ pacjentki) \times (odsetek\ kobiet) + P_{zgon,męczyzna}(wiek\ pacjenta) \times (odsetek\ mężczyzn)}{\text{liczba tygodni w roku}}\right)}$$

gdzie

- $P_{zgon,kobieta}(wiek\ pacjentki)$ ,  $P_{zgon,męczyzna}(wiek\ pacjenta)$ : roczne prawdopodobieństwo zgonu kobiety / mężczyzny w danym wieku, zgodnie z tablicami trwania życia;
- *odsetek kobiet*, *odsetek mężczyzn*: odsetek pacjentów o danej płci zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji w analizie ekonomicznej.

### 1.3.11. Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia związane z terapią pacjentów w całym przebiegu raka płuca:

- koszty leków (atezolizumab, docetaksel);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem/docetaksel;em;
- koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem/docetaksel;em;
- koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Powyższe kategorie kosztów są najważniejszymi kosztami z przyjętej perspektywy w horyzoncie czasowym analizy.

#### 1.3.11.1. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w grupie leczonej atezolizumabem lub w grupie leczonej docetaksel;em. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*PTOK 2015b*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

*Tabela 9. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu co najmniej 3., uwzględnionych w modelu.*

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Anemia	2 137,80 zł	Przyjęto na poziomie kosztów leczenia leukopenii.
Gorączka neutropeniczna	5 950,78 zł	Przyjęto wartość z publikacji <i>Ługowska 2012</i> , korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) $5\,950,78\text{ zł} = 5\,771,29\text{ zł} [\textit{Ługowska 2012}] \times 101,8 \times 100,2 \times 101,9 \times 99,2 / (100^4)$ (zobacz Tabela 53, str. 123.)
Leukopenia	2 137,80 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP: <ul style="list-style-type: none"> <li>• S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=ntmdz3omXD%3d">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=ntmdz3omXD%3d</a>, data dostępu 20.07.2017 r.;</li> <li>• S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=mY6Ea_XTv3g%3d">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=mY6Ea_XTv3g%3d</a>, data dostępu 20.07.2017 r.;</li> <li>• S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=nRnqlwQcb_k%3d">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=nRnqlwQcb_k%3d</a>, data dostępu 20.07.2017 r.;</li> </ul>

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Neutropenia	5 950,78 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii z gorączką. ważona liczbą hospitalizacji
Zapalenie jamy ustnej	70,56 zł	Przyjęto koszt leczenia (jak dla zapalenia gardła) z publikacji <i>Szkultecka-Debek 2014</i> (wartość 69,67 zł z 2013 roku) skorygowano o indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2016: 100,2; 101,9 oraz 99,2 (zobacz Tabela 63, str. 123); obliczenia: 69,67 zł 100,2; 101,9 × 99,2/(100 <sup>2</sup> ).
Zapalenie płuc	1 421,52 zł	Koszt z publikacji <i>Szkultecka-Debek 2014</i> (wartość 1 403,46 zł z 2013 roku) skorygowano o indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2016: 100,2; 101,9 oraz 99,2 (zobacz Tabela 63, str. 123); obliczenia: 1 403,46 zł × 100,2; 101,9 × 99,2/(100 <sup>2</sup> ).
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2 137,80 zł	Przyjęto na poziomie kosztów leczenia leukopenii.
Zmniejszenie liczby neutrofilii	2 137,80 zł	Przyjęto na poziomie kosztów leczenia leukopenii.
Zmęczenie	0 zł	<i>Ługowska 2012</i>

### 1.3.11.2. Koszty leków

Koszty jednostkowe atezolizumabu przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji. Koszty jednostkowe docetakselu przyjęto w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji za leki zawierające docetaxel w okresie od 10.2016 do 09.2017 (zobacz Tabela 34, str. 113). Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z dawkowaniem w badaniu OAK oraz zgodnie z zalecanym dawkowaniem atezolizumabu i docetakselu.

Tabela 10. Koszty jednostkowe atezolizumabu i docetakselu.

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka jednostkowa	Dawka / cykl	Koszt / cykl
Atezolizumab	[redacted]	1 opakowanie cykl (1 200 mg)	1200 mg	[redacted]
Docetaxel	0,781 zł / mg	75 mg / m <sup>2</sup> powierzchni ciała	134,247 mg (= 75 mg/m <sup>2</sup> × 1,79 m <sup>2</sup> )	104,99 zł
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



████████████████████ Koszt docetakselu oszacowano na 104,99 zł na cykl chemioterapii.

### 1.3.11.3. Koszty podania

W analizie ekonomicznej przyjęto, że atezolizumab będzie podawany w warunkach ambulatoryjnych; podanie w warunkach ambulatoryjnych założono również w analizach dla niwolumabu oraz pembrolizumabu – innych leków podawanych w formie infuzji w leczeniu chorych na raka płuca w formie (*Opdivo AE 2016; Keytruda AE 2016*).

Koszt podania docetakselu oszacowano z wykorzystaniem wyników badania *QuintilesIMS 2017*, w którym wyznaczono udział poszczególnych świadczeń w ramach wizyt związanych z leczeniem docetakselem (zobacz Tabela 11, str. 50). Koszty jednostkowe świadczeń, w ramach których podawany może być docetaksel lub atezolizumab przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń. Tabela 11 przedstawia oszacowanie kosztów jednostkowych podania leków.

Średni koszt jednostkowy podania atezolizumabu przyjęto na poziomie 108,16 zł, natomiast docetakselu – 116,50 zł.

Tabela 11. Koszty jednostkowe podania leków: atezolizumab, docetaksel

Warunki podania leku	Osobodzeń w hospicjum domowym	Osobodzeń w hospicjum stacjonarnym	Osobodzeń w oddziale dziennym w szpitalu	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Porada w poradni paliatywnej	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Koszt jednostkowy podania <sup>6</sup>
Kod produktu rozliczeniowego	5.15.00.0000149 <sup>1</sup>	5.15.00.0000146 <sup>1</sup>	5.08.05.0000175 <sup>3</sup>	5.08.05.0000173 <sup>3</sup>	5.15.00.0000151 <sup>1</sup>	5.08.07.0000004 <sup>4</sup>	-
Liczba punktów / świadczenie	1 <sup>1</sup>	6,1 <sup>1</sup>	-	-	0,99 <sup>1</sup>	-	-
Wycena punktu	56,19 zł <sup>2</sup>	56,19 zł	-	-	56,19 zł <sup>2</sup>	-	-
Koszt jednostkowy	56,19 zł	342,76 zł	378,56 zł	108,16 zł	55,63 zł	108,16 zł	-
Docetaksel <sup>5</sup>	■	■	■	■	■	■	116,50 zł
Atezolizumab	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	108,16 zł

<sup>1</sup> Na podstawie Katalogu świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej (NFZ 83/2017).

<sup>2</sup> Zgodnie z informatorem o umowach NFZ (<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy>; data dostępu 03.10.2017).

<sup>3</sup> Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (NFZ 54/2017/2).

<sup>4</sup> Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 53/2017/2).

<sup>5</sup> W oparciu o *QuintilesIMS 2017*.

<sup>6</sup> Iloczyn kosztów jednostkowych poszczególnych świadczeń oraz udziału poszczególnych świadczeń w praktyce klinicznej podawania leku. Dla docetakselu przyjęto konserwatywnie koszt porady w poradni paliatywnej.

#### 1.3.11.4. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem

Koszt diagnostyki i monitorowania przebiegu leczenia docetakselem ustalono na poziomie wyceny świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

Tabela 12 (str. 52) zestawia wykazy badań przy kwalifikacji do leczenia oraz badania w ramach monitorowania skuteczności: atezolizumab i aktualne programy lekowe leczenia raka płuca. W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia w przypadku programów lekowych dla atezolizumabu oraz pemetreksedu wśród badań nie znajdują się testy oceniające obecność mutacji genów [REDACTED]

W zakresie badań w ramach monitorowania skuteczności częstotliwości wykonywania badań porównanie pomiędzy poszczególnymi programami przedstawiają się następująco:

- atezolizumab: [REDACTED]
- pemetreksed: po 2, 4 i 6 cyklu leczenia;
- gefitynib, erlotynib: co 2 cykle leczenia;
- kryzotynib: co 8 tygodni;
- afatynib: po 6 tygodniu leczenia lub po 8 tygodniu leczenia, a następnie w odstępach 3-miesięcznych.

Generalnie, częstotliwość przeprowadzania badań w trakcie leczenia atezolizumabem wydaje się być najbardziej zbliżona do częstotliwości z programu lekowego dla pemetreksedu (MZ 2017/B6). Wobec powyższego w analizie ekonomicznej przyjęto, że koszt monitorowania i diagnostyki przebiegu leczenia atezolizumabem będzie kształtować się na poziomie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)”.

Tabela 12. Zestawienie badań przy kwalifikacji do leczenia oraz badania w ramach monitorowania skuteczności: atezolizumab i aktualne programy lekowe leczenia raka płuca.

Atezolizumab <sup>0</sup>	Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia <sup>1</sup>	Afatynib <sup>2</sup>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>9) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> <li>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> <li>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego gruczolakoraka płuca;</li> <li>2) potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> <li>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> <li>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>

	Atezolizumab <sup>0</sup>	Pemetrekسد w pierwszej albo drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia <sup>1</sup>	Kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia <sup>1</sup>	Afatynib <sup>2</sup>
Monitorowanie skuteczności leczenia	[Redacted]	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli).</p>	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia), konieczne do oceny zmian wg. kryteriów RECIST 1.1., w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina)</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane tą samą metodą co w momencie kwalifikacji do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p>	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p>	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 8 tygodni.</p>	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny).</p> <p>Badania wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 3) lub po 8 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 1) lub 2), a następnie w odstępach 3-miesięcznych.</p> <p>W przypadku wystąpienia u chorego objawów hepatotoksyczności dopuszcza się większą częstotliwość badań czynności wątroby.</p>
Ryczałt roczny <sup>3</sup>	-	2 489,84 zł	3 232,36 zł	3 232,36 zł	3 232,36 zł	2 691,56 zł

<sup>0</sup> Wnioskowany projekt programu lekowego „Atezolizumab w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca” (PL Tecentric 2017).

<sup>1</sup> Opis programu lekowego: LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-28 (MZ 2017/B6).

<sup>2</sup> Opis programu lekowego: LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU (ICD-10 C 34). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-28 (MZ 2017/B63).

<sup>3</sup> Załącznik nr 2 zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ. Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. (NFZ 53/2017/4).

Tabela 13. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem.

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii		Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc - atezolizumab
Kod produktu rozliczeniowego	5.08.05.0000008 <sup>1</sup>	5.08.08.0000010 <sup>2</sup>
Koszt jednostkowy	270,40 <sup>1</sup>	2 489,84 zł <sup>2</sup>
Uwagi	Świadczenie rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące <sup>1</sup>	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). <sup>2</sup>
Koszt na cykl modelu	62,19 zł (obliczone jako: 270,40 zł / 3 miesiące / 1,449 tygodnia/miesiąc)	143,15 zł (obliczone jako: 2 489,84 zł / 12 miesięcy / 1,449 tygodnia/miesiąc)

<sup>1</sup> Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia (NFZ 54/2017/4).

<sup>2</sup> Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych; przyjęto koszt jak dla pemetreksedu (NFZ 53/2017/4).

Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem przyjęto na poziomie, odpowiednio 143,15 zł oraz 62,19 zł w przeliczeniu na jeden tydzień terapii (tj. w przeliczeniu na cykl modelu).

### 1.3.11.5. Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem

Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem oszacowano w oparciu o następujące dane:

- odsetek pacjentów leczonych aktywnie (chemioterapia, terapie celowane, inne terapie) po stwierdzeniu progresji przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK (Tabela 31, str. 110);
- w ramach leczenia aktywnego uwzględniono cztery najczęstsze schematy chemioterapii oraz jeden najczęstszy schemat terapii celowanej, co objęło około 50% pacjentów;
- średni koszt leków wchodzących w skład chemioterapii oraz terapii celowanej przyjęto w oparciu o dane NFZ;
- w ramach innych terapii w badaniu OAK wyszczególniono jedynie immunoterapie; w związku z faktem, że aktualnie w Polsce immunoterapie nie są finansowane ze środków publicznych w terapii raka płuca, przyjęto, że koszt innych terapii wynosi 0 zł (co na przykład może odpo-

wiadać uczestnictwu pacjentów w badaniach klinicznych, których leczenie nie obciąża budżetu płatnika publicznego);

- przyjęto, że pacjenci nie poddani leczeniu aktywnemu, poddani zostaną radioterapii;
- średni koszt radioterapii oszacowano w oparciu o informacje podane w raporcie „Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna `2016” (Dylewska 2016).

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem. W związku z dużą ilością szczegółowych obliczeń, szczegóły obliczeń przedstawiono w modelu.

Tabela 14. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem.

Etap obliczeń	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia atezolizumabem	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia docetakselem
Odsetek pacjentów leczonych aktywnie po progresji	48,5%	45,2%
Średni koszt leczenia aktywnego po progresji przypadający na jednego pacjenta leczonego po progresji	2 527,78 zł	3 751,33 zł
Średni koszt radioterapii	10 387,12 zł	10 387,12 zł
Średni całkowity koszt leczenia po progresji	6 577,65 zł obliczone jako: $48,5\% \times 2\,527,78\text{ zł}$ $+(1-48,5\%) \times 10\,387,12\text{ zł}$	7 389,30 zł obliczone jako: $45,2\% \times 3\,751,33\text{ zł}$ $+(1-45,2\%) \times 10\,387,12\text{ zł}$

<sup>1</sup> W oparciu o badanie OAK.

<sup>2</sup> zobacz Tabela 32, str. 111.

<sup>3</sup> zobacz Tabela 33, str. 112.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w modelu, w arkuszu „Post disc. therapy cost”.

Średni koszt leczenia po progresji stwierdzonej w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem oszacowano na poziomie, odpowiednio 6 577,65 zł i 7 389,30 zł.

### 1.3.11.6. Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (PTOK 2015a). Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto, że opieka podtrzymująca będzie wiązać się ze stałym monitorowaniem stanu pacjenta. Dla uproszczenia przyjęto, że koszt miesięczny monitorowania będzie równy kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej (w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej), równoważny kosztowi jednej wizyty odpowiadającej świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, wycenionej na 65 zł.



### 1.3.11.7. Koszty opieki w stanie terminalnym

W modelu przyjęto, że zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono w polskich analizach ekonomicznych – *Opdivo AE 2015* oraz *Keytruda AE 2016*. W niniejszej analizie przyjęto koszt wyznaczony w analizie *Opdivo AE 2015*; koszt ten został wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Dla porównania: w analizie *Keytruda AE 2016* analogiczny koszt przyjęto o zgodnie z materiałami otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego dla leku Keytruda, bez podania szczegółów dotyczących metodyki oszacowania. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto koszt, którego metodyka oszacowania została dokładniej opisana, a co za tym idzie możliwa była ocena czy dany koszt odpowiada niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 15. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Koszt		Komentarz
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	6 398,28 zł (opieka w stanie terminalnym obejmuje ostatnie 2,2 miesiąca życia)	<i>Opdivo AE 2015</i> : koszt oszacowane na podstawie opinii ekspertów.  W niniejszej analizie przyjęto koszt wyznaczony z perspektywy NFZ. Dla porównania: koszt z perspektywy NFZ+pacjent był wyższy jedynie o około 80 zł, zatem rozróżnienie dwóch perspektyw nie wpłynęłoby znacząco na koszt.

Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym przyjęto na poziomie 6 398,28 zł.

### 1.3.12. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) i Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) jako podstawowy wynik zdrowotny w modelowaniu należy przyjąć liczbę lat życia skorygowaną o jakość życia (QALY). Stanom modelu należy przypisać użyteczności związane z jakością życia odpowiadającym danym stanom choroby lub zdrowia. W polskich warunkach modelowania przebiegu życia u dorosłych – zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* – preferowane jest wykorzystanie instrumentu pomiaru użyteczności EQ-5D w wersji EQ-5D-5L (*Reenen 2015a*) lub EQ-5D-3L (*Reenen 2015b*). Zgodnie z ogólnymi regułami modelowania, użyteczności przypisane poszczególnym stanom zdrowia przyjmują wartości z przedziału od 0 do 1, gdzie wartość 0 (zero) oznacza śmierć, natomiast wartość „1” (jeden) oznacza stan pełnego zdrowia. Dopuszczalne są również użyteczności mniejsze od 0, użyteczności te odpowiadają wtedy stanowi „gorszego niż śmierć” (*Wolowacz 2016*).

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają przyjęcie użyteczności z następujących wtórnych źródeł danych:

- publikacje przedstawiające wyniki pierwotnych badań użyteczności;
- niepublikowane wyniki pochodzące z badań klinicznych ocenianej technologii medycznej;

- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* w celu uzyskania możliwie najwiarygodniejszych oszacowań dotyczących liczby lat życia skorygowanych o jakość, zalecane jest aby użyteczności przyjęte w modelowaniu pochodziły z przeglądu systematycznego przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej. Wytyczne wskazują, że akceptowalne jest przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych (do 5 lat od momentu publikacji) przeglądów systematycznych użyteczności odpowiadających stanom zdrowia wyróżnionym w modelu. Jeżeli odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych odnośnie systematyczności, uwzględnienie wyników rzeczonoego przeglądu systematycznego jest w pełni uzasadnione (*AOTMiT 2016*). W celu uwzględnienia badań użyteczności, których wyniki zostały opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania w najaktualniejszym przeglądzie systematycznym, należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań pierwotnych z opublikowanych po dacie zakończenia wyszukiwania przeprowadzonego w ramach odnalezionego przeglądu systematycznego.

#### 1.3.12.1. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu OAK

W ramach badania OAK jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, ang. *health related quality of life*) była oceniana przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 i EQ-5D-3L. Kwestionariusze wypełniono w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz w okresie do 30 dni od przerywania leczenia atezolizumabem albo docetakselem. Kwestionariusz EQ-5D-3L wypełniono dodatkowo w 6., 12. i 24. tygodniu po progresji choroby; wypełnienie kwestionariusza odbywało się w ramach rozmowy telefonicznej z pacjentem, prowadzonej przez wykwalifikowany personel zgodnie z zaleceniami EuroQol. Uzyskane wyniki nie zostały opublikowane.

Rozważono dwie metody oceny jakości życia (HRQoL) z w ramach badania OAK:

- 1) użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia;
- 2) użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.

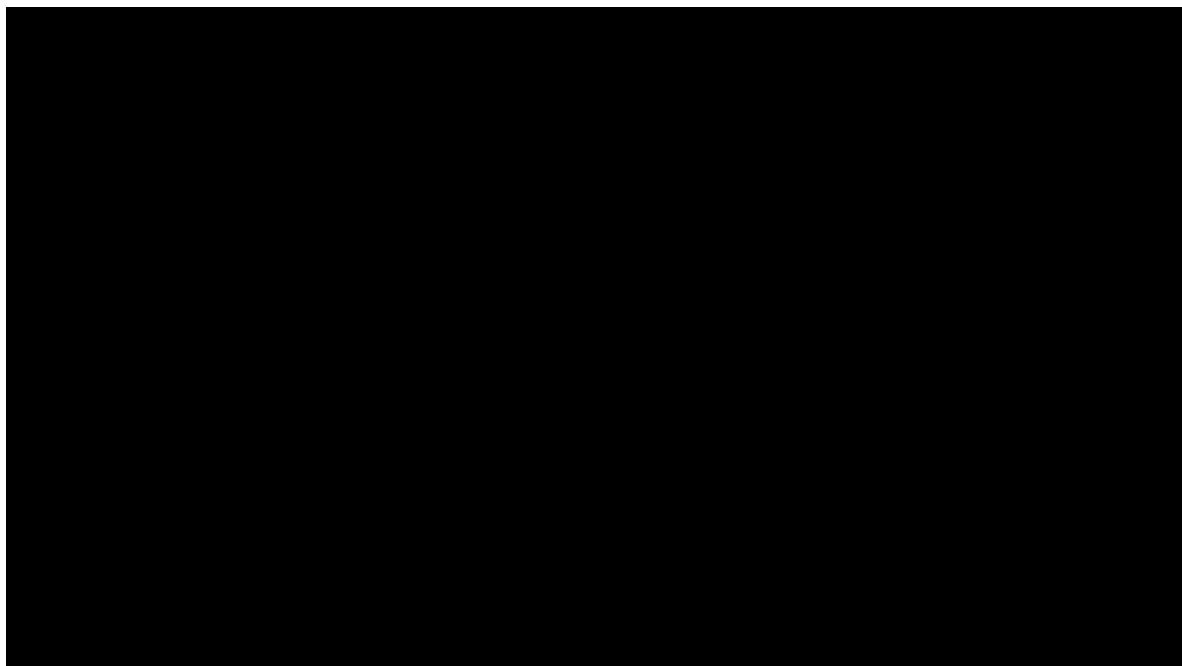


Tabela 16. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczności z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia.

Stan modelu	Użyteczność	Źródło danych
Przeżycie bez progresji: atezolizumab	■	Kwestionariusz EQ-5D-3L wykorzystany w ramach badania OAK, wyniki nie publikowane.
Przeżycie bez progresji: docetaksel	■	
Przeżycie po progresji	■	

W drugiej metodzie użyteczność stanu zdrowia uzależniono od czasu jaki pozostał do zgonu pacjenta, uwzględniając tym samym spadek użyteczności jaki wiąże się z postępem choroby. Wykres 8 (str. 58.) przedstawia zależność pomiędzy użytecznością i czasem jaki pozostał do zgonu z badania OAK. Na wykresie wartości użyteczności zgromadzone w badaniu OAK rozmieszczono zgodnie z czasem jaki pozostał do zgonu w chwili oszacowania użyteczności; tydzień, w którym nastąpił zgon oznaczono wartością 0 (zero). Niebieską linią oznaczono krzywą nieparametryczną LOWESS (ważona regresja lokalnie wielomianowa) przedstawiającą zależności między użytecznością i czasem do zgonu; na wykresie widoczny jest wyraźny spadek wartości użyteczności wraz ze zbliżaniem się zgonu.

Wykres 15. Zależność pomiędzy użytecznością (EQ-5D) i czasem jaki pozostał do zgonu; badanie OAK.



Użyteczności zależne od czasu jaki pozostał do zgonu zostały wyznaczone z rozróżnieniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.

Na podstawie wizualnej analizy zależności pomiędzy użytecznościami i czasem jaki pozostał do zgonu przyjęto następujące przedziały czasowe.

- okres  $\leq 5$  tygodni przed zgonem;
- okres  $> 5$  i  $\leq 15$  tygodni przed zgonem;
- okres  $> 15$  i  $\leq 30$  tygodni przed zgonem;
- okres  $> 30$  tygodni przed zgonem.

W wyborze przedziałów czasowych nie wybrano okresów krótszych niż 5 tygodni przed zgonów, gdyż liczba użyteczności byłaby zbyt mała aby wiarygodnie oszacować średnią użyteczność w tak krótkim przedziale czasowym (Wykres 8 wskazuje, że liczba użyteczności poniżej 3 tygodnia przed śmiercią jest relatywnie mała w stosunku do dłuższych okresów). Dla każdego z powyższych przedziałów wyznaczono średnią użyteczność odpowiadającą danemu przedziałowi. Użyteczności zostały podzielone na cztery grupy według przyjętych okresów czasowych; dla każdego z tych okresów użyteczności wyznaczono z zastosowaniem mieszanego modelu liniowego z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów, przy czym stan „okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem)” / „okres po zakończeniu leczenia” był uwzględniony jako czynnik zmienny w mieszanym modelu liniowym. Ocena użyteczności EQ-5D opierała się na metodzie handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) z wykorzystaniem zestawów użyteczności z Wielkiej Brytanii. Tabela 12 przedstawia wyznaczone wartości użyteczności zależne od czasu, jaki pozostał do zgonu.

*Tabela 17. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.*

Liczba tygodni życia, jaka pozostała do zgonu	Średnia użyteczność w trakcie leczenia atezolizumabem albo docetakselem (stan modelu „Przeżycie bez progresji)	Średnia użyteczność po zakończeniu leczenia atezolizumabem albo docetakselem (stan modelu „Przeżycie po progresji)
okres $\leq 5$ tygodni przed zgonem	■	■
okres $> 5$ i $\leq 15$ tygodni przed zgonem	■	■
okres $> 15$ i $\leq 30$ tygodni przed zgonem	■	■
okres $> 30$ tygodni przed zgonem	■	■

### 1.3.12.2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT*, przeprowadzono systematyczny przegląd wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych MEDLINE poprzez bazę Pubmed. Przeszukania bazy danych dokonano w dniu 3 sierpnia 2017 roku.

W przypadku odnalezienia przeglądu systematycznego użyteczności przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny badań pierwotnych opublikowanych po dacie zakończenia wyszukiwania przeprowadzonego w ramach odnalezionego przeglądu systematycznego.

Przyjęto następujące kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji dorosłych chorych na wcześniej leczonego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, bez zawężenia do subpopulacji względem mutacji genowych;
- Metodyka: wtórne badania użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem preferowanych metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D Index (zalecane przez wytyczne *AOTMiT 2016*), SF-6D, HUI. Do przeglądu kwalifikowano badania w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki przedstawia Tabela 13 (str. 61).

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 18 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 3 publikacje, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniła 1 publikacja (*Brown 2017*). Analiza analizy piśmiennictwa z pełnych tekstów pozwoliła włączyć do przeglądu 1 dodatkową publikację przedstawiającą wyniki przeglądu systematycznego użyteczności (*Sturza 2010*); po analizie pełnego tekstu publikacja *Sturza 2010* została wyłączona, gdyż nie przedstawiała użyteczności stanów wyróżnionych w modelu. Wykres 9 (str. 62) przedstawia proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Publikacja *Brown 2017* jest najaktualniejszym spośród odnalezionych przeglądów systematycznych; w ramach rzeczonoego przeglądu wyszukiwanie objęło okres od stycznia 2000 roku do sierpnia 2015

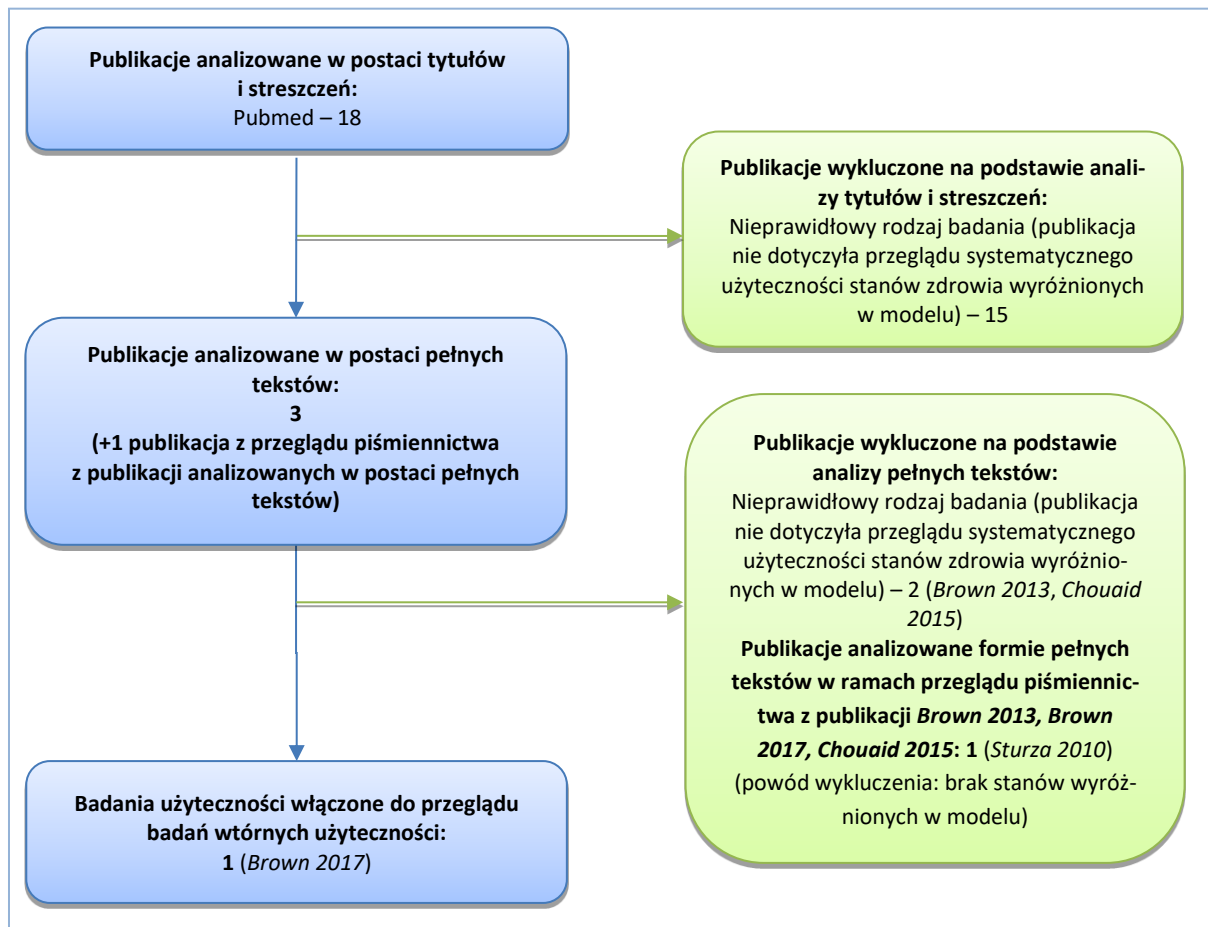
roku. Wobec powyższego w niniejszej analizie ekonomicznej przegląd pierwotnych badań użyteczności dotyczył badań pierwotnych opublikowanych po sierpniu 2015 r. W ramach wyszukiwania badań pierwotnych użyteczności analizie poddano 49 abstraktów (Tabela 13, str. 61), z czego do etapu analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 6 publikacji (Wykres 10, str. 63).

Publikacja Brown 2017 zawierała również przegląd zmian użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (Tabela 20, str. 66).

*Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności związanych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Non-Small Cell Lung"[tiab] OR "Nonsmall Cell Lung"[tiab] OR "Non Small Cell Lung"[tiab] OR "Non-Small-Cell Lung"[tiab] OR "NSCLC"[tiab]	58 679
#2	"health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-II"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "SF-36"[tiab] OR "SF-12"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "QALY"[tiab] OR "QALYs"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	35 518
#3	#1 AND #2	164
#4	#1 AND #2; <i>Filters: Systematic Reviews</i>	18
#5	#1 AND #2; <i>Publication date from 2015/09/01.</i>	49
Data wyszukiwania: 26 września 2017 r.		

Wykres 16. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych użyteczności u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.



Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji przedstawiających wyniki badań pierwotnych użyteczności u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

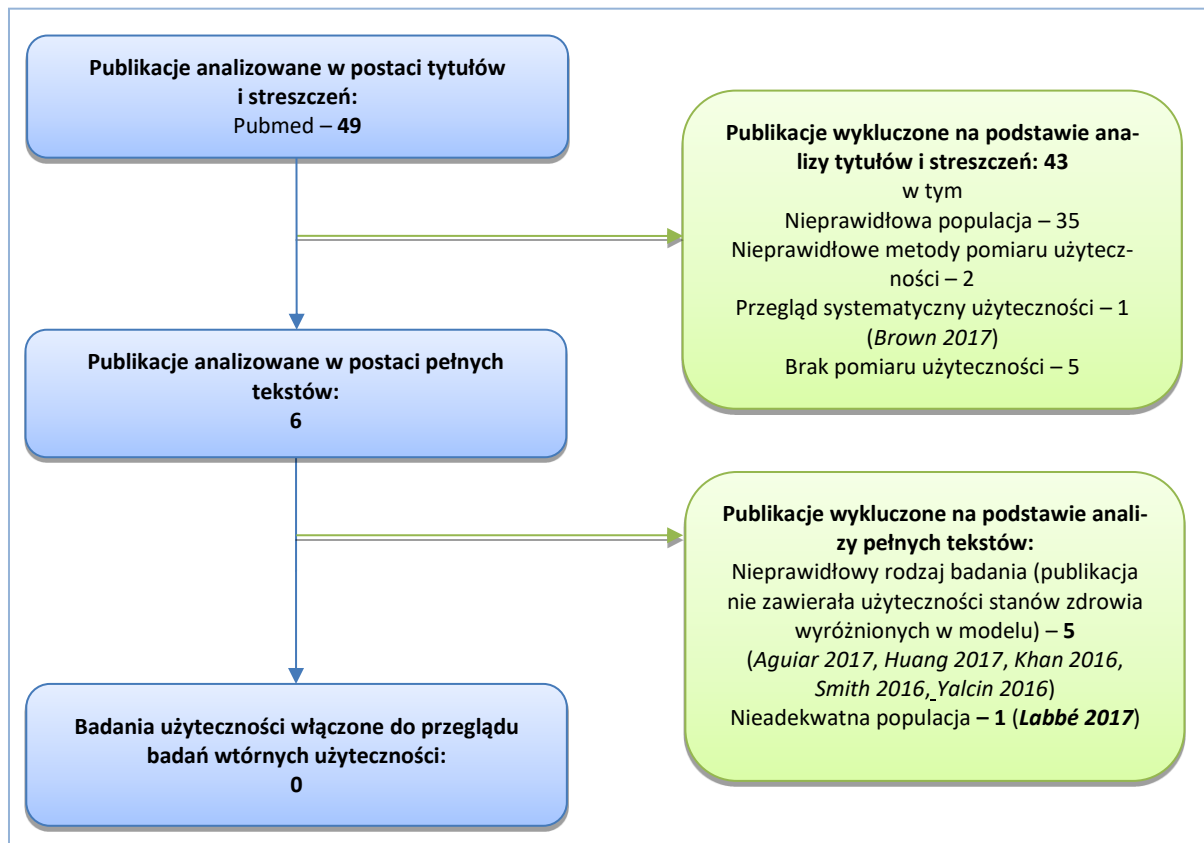




Tabela 19. Wyniki przeglądu systematycznego: użyteczności EQ-5D w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, 2. linia leczenia

Użyteczności EQ-5D u pacjentów leczonych w 2. linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca							
Badanie	<i>Blackhall 2014</i>				<i>Chouaid 2013</i>	<i>Iyer 2013</i>	<i>Schuette 2012</i>
Narzędzie pomiaru	EQ-5D				EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D
Metoda szacowania użyteczności	nie podano				zestaw użyteczności dla UK	nie podano	zestaw użyteczności dla UK
Zastosowane leczenie	kryzotynib	chemoterapia (pemetreksed lub docetaksel)	pemetreksed	docetaksel	zróżnicowane	zróżnicowane	pemetreksed
Wszyscy pacjenci	0,73	0,70	0,73	0,67	-	0,53	-
Wartość początkowa	0,82	0,73	0,74	0,66	-	-	-
W takcie leczenia	-	-	-	-	-	-	0,66
Cykl 2. leczenia	-	-	-	-	-	-	0,68
Cykl 6. leczenia	-	-	-	-	-	-	0,77
Pacjenci z chorobą stabilną	-	-	-	-	0,74	-	-
Pacjenci z progresją choroby	-	-	-	-	0,59	-	-

Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego: użyteczności EQ-5D w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, zróżnicowane linie leczenia

Użyteczności EQ-5D u pacjentów w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca; zróżnicowane linie leczenia							
Badanie	<i>Chouaid 2013</i>		<i>Hirsh 2013</i>		<i>Iyer 2013</i>	<i>Lewis 2010</i>	
Narzędzie pomiaru	EQ-5D		EQ-5D		EQ-5D	EQ-5D	
Respondenci	Pacjenci		Pacjenci		Pacjenci	Populacja ogólna	
Zbiór użyteczności	Wielka Brytania, Belgia		Wielka Brytania		nie podano informacji	nie podano informacji	
Zastosowane leczenie	3 linia / 4 linia leczenia	zróżnicowane (linie: 1, 2, 3 lub 4)	Afatynib	Placebo + BSC	nie sprecyzowano	Leki stosowane doustnie	Leki stosowane w formie wlewów dożylnych (iv)
Wszyscy pacjenci	-	0,66	-	-	0,58	-	-
Pacjenci bez progresji choroby	0,62	0,70	-	-	-	0,45	0,43
Pacjenci z progresją choroby, wartość początkowa	0,46	0,58	0,73	0,73	-	0,22	0,22
Ocena w okresie mediany czasu obserwacji	-	-	0,71	0,67	-	-	-

Tabela 21. Model regresji wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013 oraz użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu, odpowiadające populacji z badania OAK.

	Parametr modelu regresji	Wartość parametru	Błąd standardowy dla wartości parametru	Komentarz
Model regresji wartości użyteczności; Chouaid 2013	wyraz wolny modelu regresji	0,77	0,03	Model wyznaczono na danych zgromadzonych od 243 pacjentów.
	stopień zaawansowania IV	-0,07	0,04	
	przeżycie bez progresji (1. linia)	0,00	-	
	choroba progresująca (1. linia)	-0,04	0,04	
	przeżycie bez progresji (2. linia)	0,03	0,04	
	choroba progresująca (2. linia)	-0,11	0,08	
	Przeżycie bez progresji (3./4. linia)	-0,10	0,06	
	choroba progresująca (3./4. linia)	-0,26	0,08	
Charakterystyka populacji włączonej do badania OAK, wykorzystana do wyznaczenia użyteczności	stopień zaawansowania IV	59,3%	0,02	Na podstawie badania OAK
	2. linia leczenia	75,3%	0,01	
Użyteczności dla stanów związanych z przebiegiem choroby	Przeżycie bez progresji	■	nie dotyczy	■
	Przeżycie po progresji	■	nie dotyczy	■

Tabela 22. Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; wyniki przeglądu systematycznego Brown 2017.

	Doyle 2008	Nafees 2008	Lewis 2010	Khan 2015
linia leczenia	nie podano	2. linia	2+ linia	1. linia
narzędzie pomiaru użyteczności	metoda loterii (standard gamble)	metoda loterii (standard gamble)	EQ-5D	EQ-5D
respondenci	populacja ogólna	populacja ogólna	populacja ogólna	pacjenci
Wpływ zdarzenia niepożądanego na użyteczność (wartość ujemna oznacz obniżenie użyteczności)				
Stan choroby	Zdarzenie niepożądane	użyteczność		

		<i>Doyle 2008</i>	<i>Nafees 2008</i>	<i>Lewis 2010</i>	<i>Khan 2015</i>
stabilny	kaszel	-0,046			
stabilny	duszność	-0,050			
stabilny	ból	-0,069			
stabilny	kaszel, duszność i ból	-0,165			
stabilny	wysypka		-0,032	-0,051	terapia erlotynibem: -0,0075 terapia placebo: -0,0245
stabilny	biegunka		-0,047	-0,131	
stabilny	nudności / wymioty		-0,048	-0,131	
stabilny	neutropenia		-0,090	-0,131	
stabilny	gorączka neutropeniczna		-0,090	-0,261	
stabilny	łyśnienie		-0,045		
stabilny	zmęczenie		-0,073	-0	
stabilny	neuropatia			-0,141	
stabilny	zapalenia jamy ustnej			-0,131	
stabilny	anoreksja			0	
stabilny	infekcje			0	
Odpowiedź na leczenie	wysypka		-0,033		
Odpowiedź na leczenie	biegunka		-0,047		
Odpowiedź na leczenie	nudności / wymioty		-0,049		
Odpowiedź na leczenie	neutropenia		-0,090		
Odpowiedź na leczenie	gorączka neutropeniczna		-0,091		
Odpowiedź na leczenie	łyśnienie		-0,045		
Odpowiedź na leczenie	zmęczenie		-0,074		
Progresja	wysypka				terapia erlotynibem: 0,0031 terapia placebo: -0,0004

### 1.3.12.1. Wybór użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

W ramach badania OAK użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone w populacji o charakterystyce ściśle odpowiadającej charakterystyce populacji wyjściowej w niniejszej analizie ekonomicznej. W badaniu OAK populację wyjściową stanowili pacjenci kwalifikujący się do 2. lub 3. linii leczenia. Użyteczności z badania OAK były jedynymi dostępnymi użytecznościami wyznaczonymi w populacji pacjentów leczonych w ramach 2. lub 3. linii, wobec czego użyteczności z badania OAK są najodpowiedniejsze do wykorzystania w niniejszej analizie ekonomicznej. Wobec powyższego w analizie ekonomicznej przyjęto użyteczności z badania OAK. Jako wariant podstawowy w analizie ekonomicznej przyjęto użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem według czasu do zgonu i ze zróżnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem oraz docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia; w związku z rozróżnieniem na rodzaj terapii (atezolizumab/docetaksel) zdecydowano o niewykorzystaniu tych użyteczności jako wartości podstawowych, mogących – poprzez przyjęcie wyższych użyteczności – faworyzować atezolizumab w okresie jego stosowania. W analizie wrażliwości uwzględniono również użyteczności z publikacji *Chouaid 2013* (Tabela 19, str. 66).

W analizie ekonomicznej uwzględniono zmianę użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono użyteczności pochodzące z publikacji *Nafees 2008*. Pomimo, że w publikacji *Nafees 2008* zmiany użyteczności wyznaczono metodą loterii, podczas gdy w publikacjach *Lewis 2010* oraz *Khan 2015* przedstawiono użyteczności estymowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D (metoda preferowana przez wytyczne *AOTMiT 2016*), zdecydowano o wykorzystaniu mniejszej zmiany użyteczności przedstawionej w *Nafees 2008*. Wobec mniejszej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem, przyjęcie mniejszej zmiany użyteczności jest założeniem konserwatywnym – potencjalnie zaniżającym negatywny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia dla docetakselu. W przypadku zdarzeń niepożądanych: anemia, leukopenia, neutropenia z posocznicą, zmniejszenie liczby neutrofilów, zapalenie płuc oraz zmniejszenie liczby białych krwinek przegląd *Brown 2017* nie podał zmiany użyteczności, wobec powyższego przeszukano opracowania NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance>) dotyczące ocen raportów HTA. Poniższa tabela przedstawia oszacowanie zmiany użyteczności przyjęte w modelu. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych jest uwzględnione w każdym cyklu modelu aż do zakończenia leczenia (atezolizumabem / docetakselem).

Tabela 23. Zmiana użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; wartości wykorzystane w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Zmiana użyteczności (SE)	Źródło danych o zmianie użyteczności	Atezolizumab	Docetaksel
Neutropenia	-0,09 (0,02)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Gorączka neutropeniczna	-0,09 (0,02)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Zmęczenie	-0,07 (0,02)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Nudności lub wymioty	-0,05 (0,02)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Biegunka	-0,05 (0,02)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Łysienie	-0,04 (0,01)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Wysypka	-0,03 (0,01)	<i>Nafees 2008</i>	■	■
Anemia	-0,07 (0,02)	założenie (jak dla zmęczenia)	■	■
Leukopenia	-0,09 (0,02)	założenie (jak dla neutropenii; <i>NICE niwolumab 2016</i> , <i>NICE Ramucirumab 2016</i> )	■	■
Neutropenia z posocznicą	-0,09 (0,02)	założenie (jak dla neutropenii)	■	■
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0	założenie ( <i>NICE niwolumab 2016</i> , <i>NICE Ramucirumab 2016</i> )	■	■
Zapalenie płuc	-0,01 (0,00)	<i>Marti 2013</i>	■	■
Zmniejszenie liczby białych krwinek	-0,05 (0,01)	<i>NICE nintedanib 2015</i>	■	■
Zmiana użyteczności wynikająca ze zdarzeń niepożądanych (iloraz zmiany użyteczności oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane)			-0,003	-0,040

W związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych użyteczności dla atezolizumabu oraz docetakselu oszacowano na poziomie, odpowiednio: -0,003 oraz -0,040.

### 1.3.13. Walidacja modelu

#### 1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna

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 wartościach wejściowych;

- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu, str. 115.)

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna 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 wariantcie deterministycznej 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;
- zmiana parametrów kosztowych dla interwencji/komparatora skutkowała zmianą kosztów jedynie w ramieniu interwencji/komparatora;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie horyzontu czasowego krótszego niż w analizie podstawowej prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach deterministycznej 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 1.5. Analiza wrażliwości, str. 82.

#### **1.3.13.2. Walidacja konwergencji**

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3.7. (str. 117).

Tabela 24 (str. 72) przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami analizami ekonomicznej opisaną w pracy *NICE 2017*. W tabeli przedstawiono również

najistotniejsze różnice w założeniach, które to różnice przekładają się na różnice w wynikach zdrowotnych. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, omówienie różnic w zakresie wyników i założeń analizy przedstawiono w Dyskusji. W ramach analizy konwergencji nie przedstawiono wyników analizy *Aguiar 2017*, gdyż analiza ta przedstawia wyniki dla subpopulacji względem oznaczania lub stopnia ekspresji PD-L1.



Tabela 24. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania atezolizumabu w terapii chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca

Analiza	Lata życia (LY)		Lata życia skorygowane o jakość (QALY)				Komentarze dotyczące założeń modelowania	
	Atezolizumab	Docetaksel	Atezolizumab vs docetaksel	Atezolizumab	Docetaksel	Atezolizumab vs docetaksel	Założenia wspólne z niniejszą analizą	Najistotniejsze różnice w odniesieniu do niniejszej analizy ekonomicznej
Niniejsza analiza	2,04 LY	1,18 LY	0,85 LY	1,34 QALY	0,73 QALY	0,60 QALY	-	
NICE 2017 /UK	2,22 LY	1,19 LY	1,03 LY	1,47 QALY	0,73 QALY	0,73 QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>Model globalny.</li> <li>PFS i OS modelowane w oparciu o dane z badania OAK.</li> <li>Stany modelu.</li> <li>Użyteczności (OAK).</li> <li>Dyskontowanie (3,5%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Frakcja pacjentów w remisji choroby = 2%</u></li> <li>Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.</li> </ul>
	2,07 LY	1,19 LY	0,88 LY	1,36 QALY	0,73 QALY	0,63 QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>Model globalny.</li> <li>PFS i OS modelowane w oparciu o dane z badania OAK.</li> <li><u>Frakcja pacjentów w remisji choroby = 0%</u></li> <li>Stany modelu.</li> <li>Użyteczności (OAK).</li> <li>Dyskontowanie (3,5%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.</li> </ul>

### 1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna


Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją).

W analizie klinicznej wykorzystano dane z badania OAK w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w horyzoncie obserwacji wynoszącym około 27 miesięcy (*Rittmeyer 2017*) wobec czego wyniki modelowania odpowiadają dowodom empirycznym z badania klinicznego. W analizie klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych o dłuższym horyzoncie obserwacji wobec czego walidacja zewnętrzna dla dłuższego o horyzontu czasowego nie była możliwa.

### 1.3.14. Wartości jednostkowe parametrów modelu

Tabela 25. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu oraz wartości i założenia przyjęte w analizie – zestawienie.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Wiek początkowy	■	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 lat</li> <li>• 65 lat</li> </ul>	Nie rozważano	<p>Analiza podstawowa: badanie OAK</p> <p>Analiza wrażliwości: Założenia własne (zgodnie z wytycznymi AOTMiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości).</p>
Powierzchnia ciała	■	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -10% wartości wyjściowej</li> <li>• +10% wartości wyjściowej</li> </ul>	Nie rozważano	<p>Analiza podstawowa: badanie OAK</p> <p>Analiza wrażliwości: Założenia własne (zgodnie z wytycznymi AOTMiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości).</p>
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Zobacz Tabela 3 (str. 26)	Nie modyfikowano	Rozkład Normalny (średnia = liczba wystąpień; odchylenie standardowe w oparciu o dane z badania OAK; w związku z dużą liczbą danych wejściowych szczegółowe wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Adverse Events”)	Badanie OAK
Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS)	Model częściami wykładniczy (zobacz rozdział 1.3.10.2. )	<p>Parametryczne funkcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eksponencjalna <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weibulla</li> </ul> </li> <li>• Log-normalna <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gamma</li> </ul> </li> <li>• Log-logistyczna <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gompertza</li> </ul> </li> </ul>	Nie modyfikowano	<p>Analiza podstawowa: Model najlepiej dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania OAK dla atezolizumabu i docetakselu</p> <p>Analiza wrażliwości: Testowano wszystkie parametryczne funkcje przeżycia bez progresji</p>
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS)	Funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby; frakcja = 0%	<p>Frakcja pacjentów w remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1%</li> <li>• 2%</li> <li>• 3%</li> <li>• 4%</li> </ul>	Rozkład jednostajny dla wartości: 0%, 1%, 2%, 3%, 4%	<p>Analiza podstawowa: Funkcja przeżycia optymalnie dostosowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania OAK. Przyjęto konserwatywnie, że frakcja pacjentów z remisją choroby wynosi 0%.</p> <p>Analiza wrażliwości: Testowano alternatywne frakcje pacjentów z remisją choroby</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	Tablice trwania życia według Głównego Urzędu Statystycznego (zobacz rozdział 1.3.10.4. )	Nie modyfikowano	Nie modyfikowano	Analiza podstawowa: Dane statystyczne dla całego kraju wobec czego nie rozważano zakresu zmienności.
Koszty atezolizumabu	 za opakowanie jednostkowe	Nie modyfikowano	Nie modyfikowano	Analiza podstawowa: Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji Analiza wrażliwości: Nie modyfikowano – brak zakresu zmienności
Koszty docetakselu	0,781 zł / mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>-20% wartości wyjściowej</li> <li>+20% wartości wyjściowej</li> </ul>	Nie modyfikowano	Analiza podstawowa: Średnia cena w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby oraz kwoty zrefundowanych leków zawierających docetaksel Analiza wrażliwości: Średnia cena została ustalona w oparciu o efektywne ceny, w związku z czym oszacowanie średniej jest precyzyjne; przyjęto zatem arbitralne założenie w celu zbadania hipotetycznej dużej zmiany ceny jednostkowej na wyniki końcowe analizy ekonomicznej; zgodnie z wytycznymi AOTMiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości.
Koszty podania leków: atezolizumab	108,16 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie modyfikowano</li> </ul>	rozkład normalny z 95% CI: 0,5 × wartość wyjściowa; 1,5 × wartość wyjściowa	Analiza podstawowa: Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej Analiza wrażliwości: Brak zakresu zmienności.
Koszty podania leków: docetaksel	116,50 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie modyfikowano</li> </ul>	rozkład normalny z 95% CI: 0,5 × wartość wyjściowa; 1,5 × wartość wyjściowa	Analiza podstawowa: Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej Analiza wrażliwości: Brak zakresu zmienności
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem	143,15 zł / tydzień	+30% wartości wyjściowej	Nie modyfikowano	Analiza podstawowa: W związku ze zbliżonym schematem monitorowania skuteczności leczenia przyjęto koszt jak dla programu lekowego dla pemetreksedu. Analiza wrażliwości: Przyjęto koszt na poziomie kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym z zastosowaniem gefitynibu, erlotynibu i kryzo-

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie docetaksellem	62,19 zł / tydzień	Nie modyfikowano	Nie modyfikowano	tynibu (koszt ten jest wyższy o 30% w stosunku do analogicznego kosztu w programie lekowym leczenia pemetreksedem). Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu chemioterapii. Brak zakresu zmienności.
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem	6 577,65 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci otrzymają tylko CTH (2 527,78 zł)</li> <li>pacjenci otrzymają tylko RT (10 387,12 zł)</li> </ul>	Nie modyfikowano	<p>Analiza podstawowa: Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.</p> <p>Analiza wrażliwości: W kolejnej linii leczenia rozważano tylko CTH oraz tylko RT.</p>
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii docetaksellem	7 389,30 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci otrzymają tylko CTH (3 751,33 zł)</li> <li>pacjenci otrzymają tylko RT (10 387,12 zł)</li> </ul>	Nie modyfikowano	<p>Analiza podstawowa: Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.</p> <p>Analiza wrażliwości: W kolejnej linii leczenia rozważano tylko CTH oraz tylko RT.</p>
Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	14,95 zł / tydzień	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 zł</li> <li>1,5-krotność kosztu</li> </ul>	rozkład normalny z 95% CI: 0,5 × wartość wyjściowa; 1,5 × wartość wyjściowa	<p>Analiza podstawowa: Koszt równoważny kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej.</p> <p>Analiza wrażliwości: Przyjęto założenie w celu zbadania hipotetycznej dużej zmiany kosztu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej; zgodnie z wytycznymi AOT-MiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości.</p>
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zobacz rozdział 1.3.11.1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-20% wartości wyjściowej (dotyczy docetakselu)</li> </ul>	Nie modyfikowano (modyfikowano prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych)	<p>Analiza podstawowa: Koszty oszacowane w oparciu o odnalezione polskie analizy kosztów zawierające oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Analiza wrażliwości: Przyjęto założenie w celu zbadania hipotetycznej dużej zmiany kosztu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej; zgodnie z wytycznymi AOT-MiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości; koszt przypadający na docetaksel jest znacząco wyższy od kosztu przypadającego na atezolizumab, w związku z czym modyfikowano jedynie koszt przypadający na docetaksel.</p>
Koszty opieki w stanie terminalnym (poprzedzającej zgon)	koszt całkowity: 6 398,28 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>-20% wartości wyjściowej</li> <li>+20% wartości wyjściowej</li> </ul>	rozkład normalny z 95% CI: 0,5 × wartość wyjściowa; 1,5 × wartość wyjściowa	<p>Analiza podstawowa: <i>Opdivo AE 2015</i>: koszt oszacowane na podstawie opinii ekspertów.</p> <p>Analiza wrażliwości: Przyjęto założenie w celu zbadania hipotetycznej dużej zmiany kosztu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej; zgodnie z wytycznymi AOT-</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Użyteczności	wyniki badania OAK: użyteczności zależne od czasu, jaki pozostał do zgonu (zobacz rozdział 1.3.12. )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badania OAK: użyteczności zależne od stosowanego leku</li> <li>użyteczności z publikacji <i>Chouaid 2013</i></li> </ul>	Rozkład Normalny (średnia, błąd standardowy)	<p>MiT akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości.</p> <p>Analiza podstawowa: Użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.</p> <p>W analizie wrażliwości uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia; w związku z rozróżnieniem na rodzaj terapii (atezolizumab/docetaksel) zdecydowano o niewykorzystaniu tych użyteczności jako wartości podstawowych, mogących – poprzez przyjęcie wyższych użyteczności – faworyzować atezolizumab w okresie jego stosowania;</li> <li>użyteczności z publikacji <i>Chouaid 2013</i>, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego</li> </ul>
Dyskontowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>5% dla kosztów</li> <li>3,5% dla QALY</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0% dla kosztów oraz QALY</li> <li>5% dla kosztów oraz QALY</li> </ul>	Nie wymaga rozkładu ( <i>AOTMiT 2016</i> )	W oparciu o wytyczne <i>AOTMiT 2016</i> .
Horyzont czasowy	20 lat (dożywni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 lat</li> </ul>	Nie wymaga rozkładu.	Zgodnie z wymaganiami minimalnymi oraz wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i> .

## 1.4. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*Wymagania MZ*), w wynikach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia atezolizumabem oraz docetakselem, z wyszczególnieniem kosztów leczenia stanów zdrowia/choroby wyróżnionych w analizie ekonomicznej;
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (atezolizumab) zamiast komparatora (docetaksel);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Tecentriq, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (134 514 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP); perspektywa PPP jest tożsama z perspektywą PPP+P (perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy), gdyż pacjent nie partycypuje w istotnych kosztach leczenia. Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (zob. Rozdział 1.2.5. , str. 16.), obliczenia wykonano oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

### 1.4.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego oraz kategorie wyników zdrowotnych. Wyniki przedstawiają wartości średnie, przypadające na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie i 3,5% dla wyników zdrowotnych (LY, QALY).

Tabela 26. Zestawienie wyników zdrowotnych oraz kosztów porównywanych strategii leczenia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii: atezolizumab i docetaksel w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; wartości zdyskontowane.

Kategoria wyniku		Atezolizumab z RSS	Atezolizumab bez RSS	Docetaksel
Liczba lat życia (LY)	W stanie PFS	0,55 LY	0,55 LY	0,45 LY
	Po progresji	1,48 LY	1,48 LY	0,73 LY
	<b>łącznie</b>	<b>2,04 LY</b>	<b>2,04 LY</b>	<b>1,18 LY</b>
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	W stanie PFS	0,40 QALY	0,40 QALY	0,31 QALY
	Zdarzenia niepożądane	-0,002 QALY	-0,002 QALY	-0,02 QALY
	Po progresji	0,94 QALY	0,94 QALY	0,43 QALY
	<b>łącznie</b>	<b>1,34 QALY</b>	<b>1,34 QALY</b>	<b>0,73 QALY</b>
Koszty w stanie przeżycie bez progresji	Interwencja / komparator	██████	██████	██████
	Diagnostyka i monitorowanie	██████	██████	██████
	Podanie leków	██████	██████	██████
	Zdarzenia niepożądane	██████	██████	██████
	<b>łącznie</b>	██████	██████	██████
Koszty w stanie przeżycie po progresji	Leczenie aktywne	██████	██████	██████
	Opieka podtrzymująca po zakończeniu leczenia	██████	██████	██████
	<b>łącznie</b>	██████	██████	██████
Koszt opieki w stanie terminalnym	Opieka w stanie terminalnym	██████	██████	██████
Koszt całkowity	<b>łącznie</b>	██████	<b>229 485 zł</b>	<b>20 794 zł</b>

Zastosowanie atezolizumabu w leczeniu w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzi do następujących wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- atezolizumab wydłuża całkowity czas przeżycia o 0,85 roku: 2,04 LY dla atezolizumabu vs 1,18 LY dla docetakselu;
- atezolizumab zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość: 1,34 QALY dla atezolizumabu vs 0,73 QALY dla docetakselu;
- atezolizumab w zdecydowanie mniejszym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: obniżenie wyniosło -0,002 QALY dla atezolizumabu vs -0,20 QALY dla docetakselu.



Całkowity dyskontowany koszt leczenia raka płuca z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi:

- dla atezolizumabu: [REDACTED] i 229 tys. zł bez uwzględnienia RSS;
- dla docetakselu: 21 tys. zł.

[REDACTED]

Zastosowanie atezolizumabu prowadzi do zmniejszenia kosztów związanych z leczeniem po progresji choroby, co wynika z różnic w schematach leczenia zastosowanych po progresji choroby. Schematy leczenia zastosowane po progresji choroby przyjęto w oparciu o dane z badania OAK; po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia docetakselem większy odsetek pacjentów (w stosunku do atezolizumabu) otrzymał terapię erlotynibem, którego koszt jest znacząco wyższy od kosztów klasycznych chemioterapeutyków.

#### 1.4.2. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu docetakselu przez atezolizumab

Tabela 27 przedstawia średnie koszty i wyniki zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, w zależności czy pacjent leczony jest atezolizumabem czy docetakselem. Wyniki przedstawiają wartości średnie, przypadające na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (LY, QALY). Tabela 27 przedstawia również inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania atezolizumabu zamiast docetakselu oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER). Wyniki podano dla dwóch wariantów obliczeń: z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla atezolizumabu i bez RSS.

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej: atezolizumab vs docetaksel, analiza podstawowa, warianty z RSS i bez RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LY]	ICER [zł/LY]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[Redacted]								
Atezolizumab	[Redacted]	[Redacted]	2,04	0,85	[Redacted]	1,34	0,60	[Redacted]
Docetaksel	[Redacted]	[Redacted]	1,18			0,73		
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant bez uwzględnienia wnioskowanego RSS								
Atezolizumab	[Redacted]	[Redacted]	2,04	0,85	245 173	1,34	0,60	345 056
Docetaksel	[Redacted]	[Redacted]	1,18			0,73		

Aktualny próg opłacalności wynosi 134 514 zł/QALY.

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii atezolizumabem względem docetakselu wynosi:

- 0,60 QALY (lata życia skorygowane o jakość);
- 0,85 LY (lata życia).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania atezolizumabu wyniósł:

- 345 tys. zł w wariacie bez RSS.

## 1.5. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 28 (str. 83), Wykres 18 (str. 86) oraz Wykres 19 (str. 87) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantach z RSS i bez RSS.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez RSS wskazują, że wyniki oraz wnioski z analizy podstawowej są stabilne: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekroczył próg opłacalności.



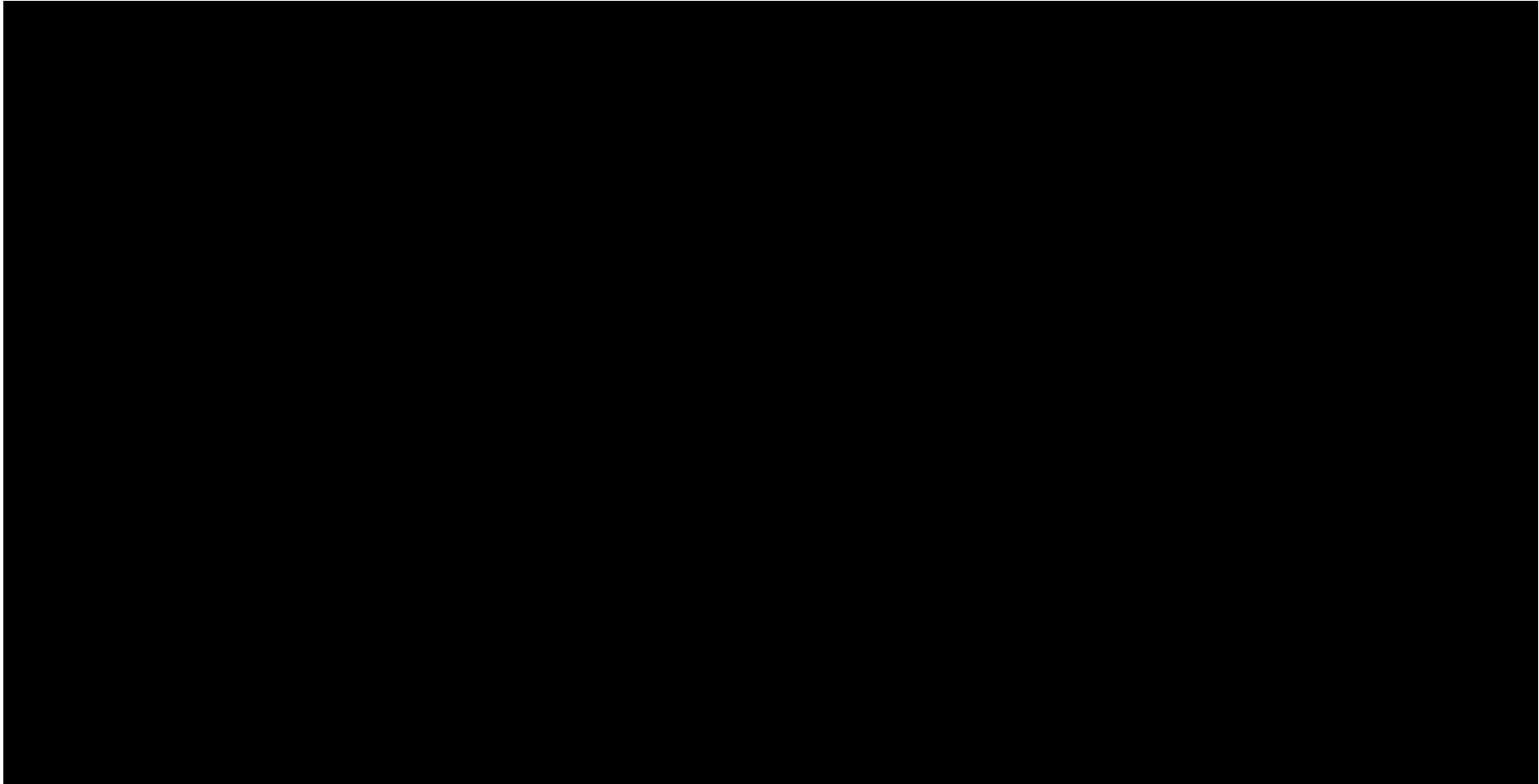
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS i bez RSS.

Parametr	Wartość parametru	Docetaksel			Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
		LY	QALY	Koszty	Atezolizumab			ICUR vs docetaksel	Atezolizumab			ICUR vs docetaksel
					LY	QALY	Koszty		LY	QALY	Koszty	
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	1%	1,18	0,73	20 794	2,10	1,38	229 500	320 397	2,10	1,38	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	2%	1,18	0,73	20 794	2,17	1,43	229 516	298 791	2,17	1,43	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	3%	1,18	0,73	20 794	2,24	1,48	229 531	279 703	2,24	1,48	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	4%	1,18	0,73	20 794	2,31	1,53	229 547	262 714	2,31	1,53	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Exponential	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	333 509	2,04	1,33	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Weibull	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 854	333 511	2,04	1,33	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-normal	1,18	0,74	21 784	2,04	1,33	206 826	311 050	2,04	1,33	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gen Gamma	1,18	0,74	22 466	2,04	1,33	218 005	328 821	2,04	1,33	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-logistic	1,18	0,74	22 216	2,04	1,33	205 888	309 849	2,04	1,33	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gompertz	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	333 509	2,04	1,33	██████	██████
Użyteczności	OAK (On/Off treatment)	1,18	0,79	20 794	2,04	1,37	229 485	363 676	2,04	1,37	██████	██████
Użyteczności	Chouaid 2013	1,18	0,74	20 794	2,04	1,26	229 485	396 643	2,04	1,26	██████	██████
Dyskontowanie - koszty	0%	1,18	0,73	21 511	2,04	1,34	238 810	359 288	2,04	1,34	██████	██████
Dyskontowanie - QALY	0%	1,24	0,77	20 794	2,29	1,51	229 485	281 073	2,29	1,51	██████	██████
Dyskontowanie - koszty i QALY	0% i 0%	1,24	0,77	21 511	2,29	1,51	238 810	292 666,03	2,29	1,51	██████	██████

Parametr	Wartość parametru	Docetaksel			Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
		LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty	ICUR vs docetaksel	LY	QALY	Koszty	ICUR vs docetaksel
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34	██████	██████
Dyskontowanie - koszty i QALY	5% i 5%	1,16	0,72	20 794	1,95	1,28	229 485	373 305,62	1,95	1,28	██████	██████
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	0 zł	1,18	0,73	20 236	2,04	1,34	228 392	344 170	2,04	1,34	██████	██████
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	29,90 zł	1,18	0,73	21 352	2,04	1,34	230 579	345 941	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	159,81 zł	1,18	0,73	19 857	2,04	1,34	229 485	346 605	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	199,76 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	2 527,78 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	225 542	338 537	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	10 387,12 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	233 194	351 188	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	3 751,33 zł	1,18	0,73	17 235	2,04	1,34	229 485	350 941	2,04	1,34	██████	██████
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	10 387,12 zł	1,18	0,73	23 727	2,04	1,34	229 485	340 206	2,04	1,34	██████	██████
Koszty docetakselu	83,99 zł	1,18	0,73	20 622	2,04	1,34	229 467	345 310	2,04	1,34	██████	██████
Koszty docetakselu	125,99 zł	1,18	0,73	20 966	2,04	1,34	229 503	344 801	2,04	1,34	██████	██████
Koszt diagnostyki i monitorowania - atezolizumab	186,10 zł	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 894	345 732	2,04	1,34	██████	██████
Koszt opieki terminalnej	5 118,62 zł	1,18	0,73	19 587	2,04	1,34	228 332	345 146	2,04	1,34	██████	██████
Koszt opieki terminalnej	7 677,94 zł	1,18	0,73	22 001	2,04	1,34	230 638	344 965	2,04	1,34	██████	██████
Wiek	55	1,19	0,74	20 797	2,07	1,36	229 494	333 827	2,07	1,36	██████	██████

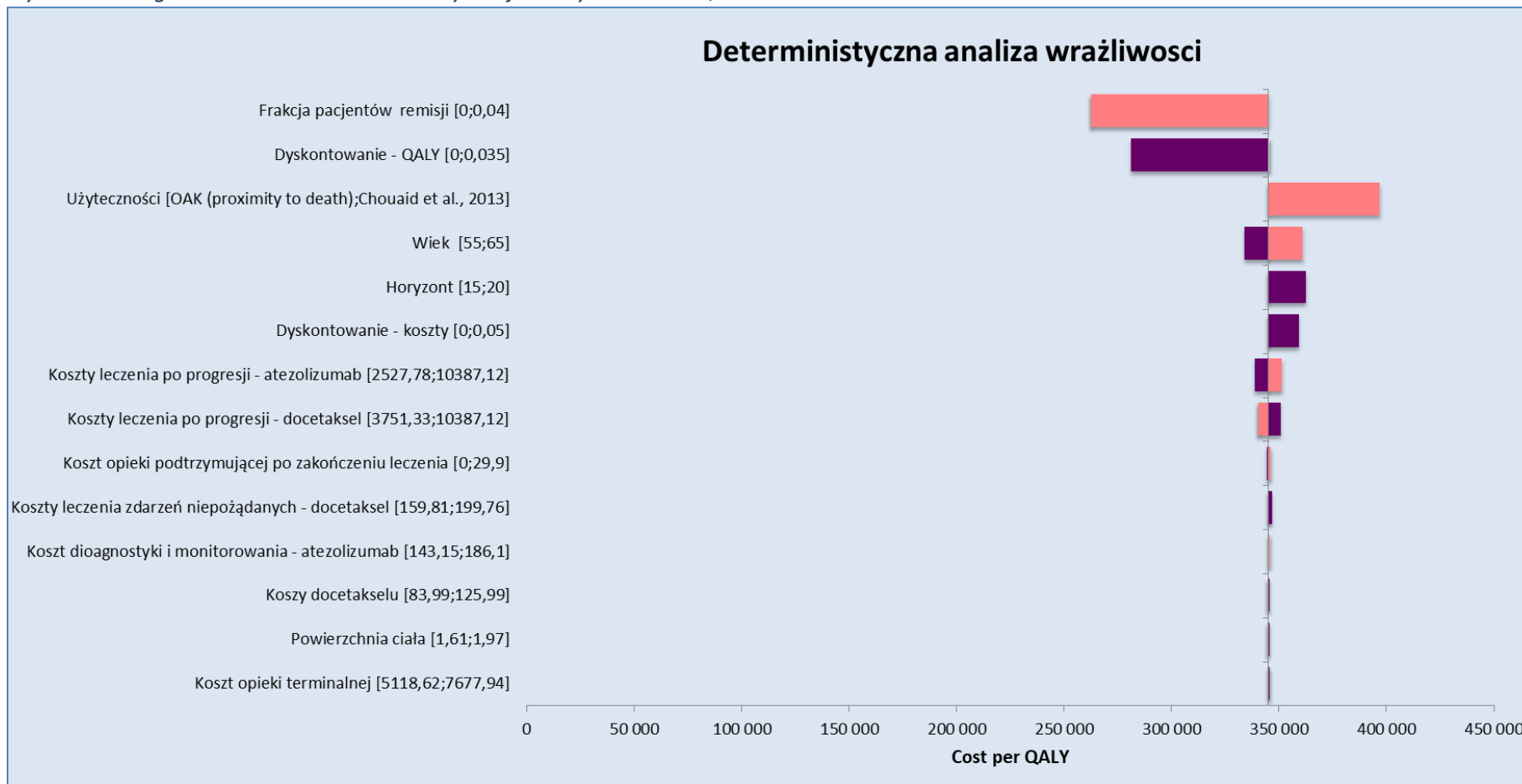
Parametr	Wartość parametru	Docetaksel			Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
		LY	QALY	Koszty	Atezolizumab			ICUR vs docetak-sel	Atezolizumab			ICUR vs docetak-sel
		LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty	ICUR vs docetak-sel	LY	QALY	Koszty	ICUR vs docetak-sel
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34	██████	██████
Wiek	65	1,18	0,73	20 790	1,99	1,30	229 473	361 037	1,99	1,30	██████	██████
Powierzchnia ciała	1,61	1,18	0,73	20 708	2,04	1,34	229 476	345 182	2,04	1,34	██████	██████
Powierzchnia ciała	1,97	1,18	0,73	20 881	2,04	1,34	229 494	344 927	2,04	1,34	██████	██████
Horyzont	15	1,18	0,73	20 794	1,99	1,31	229 431	362 657	1,99	1,31	██████	██████

Wykres 18. Diagram Tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS.



Na wykresie przedstawiono wyniki dla parametrów, którym w deterministycznej analizie wrażliwości przypisano minimum i maksimum; nie przedstawiono zatem wyników dla różnych krzywych PFS.

Wykres 19. Diagram Tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS.



Na wykresie przedstawiono wyniki dla parametrów, którym w deterministycznej analizie wrażliwości przypisano minimum i maksimum; nie przedstawiono zatem wyników dla różnych krzywych PFS.



## 1.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa. Przeprowadzono 1 000 symulacji życia jednego „uśrednionego” pacjenta, przy czym w każdej z 1 000 symulacji losowane były wartości parametrów (np. generowano wartości losowe dotyczące kosztów opieki terminalnej, zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa). Probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY).

Tabela 29 (str. 90) przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wyrażone w postaci wyników średnich w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariancie z RSS i bez RSS, z podaniem wyznaczonych przedziałów ufności 95% CI dla poszczególnych wartości. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej był niższy od do wyniku analizy podstawowej:



- w wariancie bez RSS: 345 tys. zł/QALY w analizie podstawowej oraz 312 tys. zł/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Różnica wyników probabilistycznej analizy wrażliwości w stosunku do wyników analizy podstawowej wynika z przyjęcia w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkładu jednostajnego dla frakcji pacjentów w remisji (przyjęto rozkład jednostajny, w którym przyjęto równe prawdopodobieństwo wystąpienia frakcji 0%, 1%, 2%, 3% i 4%) podczas, gdy w analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o frakcji 0%.

Wykres 20 i Wykres 21 przedstawiają krzywe akceptowalności, które wskazują, jakie jest prawdopodobieństwo, że atezolizumab jest opłacalny przy ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY):



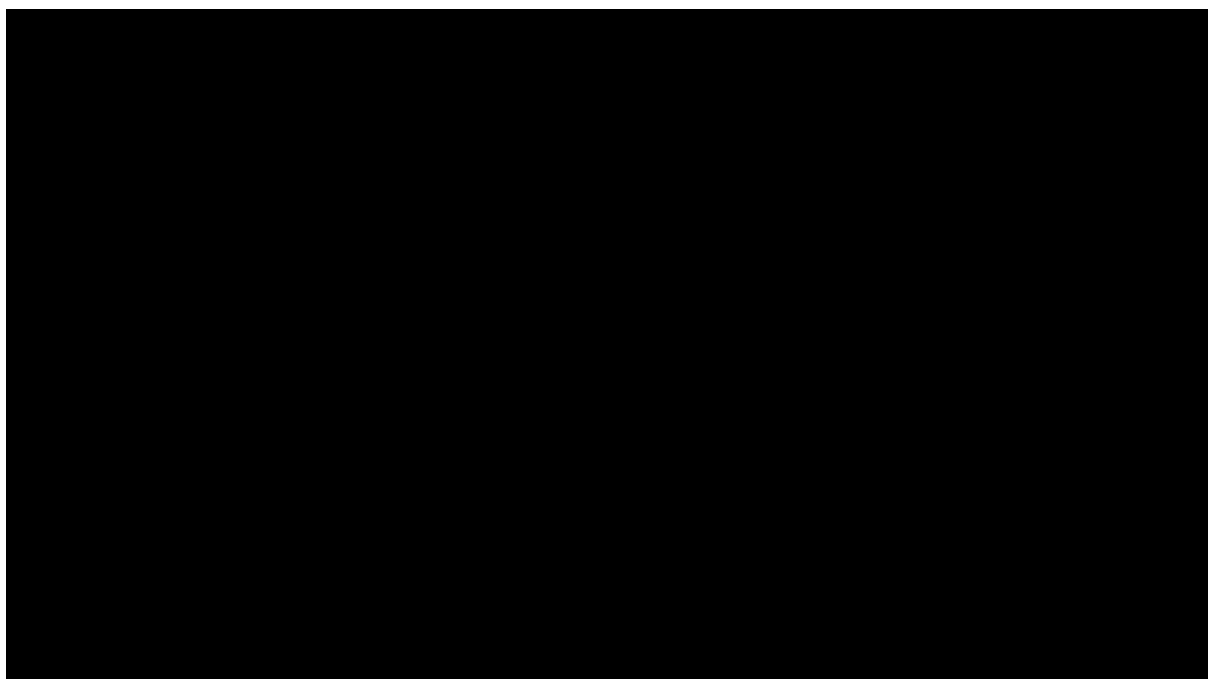
- w wariancie bez RSS: prawdopodobieństwo, że atezolizumab jest opłacalny wyniosło 0%.

Wykres 22 i Wykres 23 przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych QALY dla każdej z 1 000 symulacji (jedna kropka odpowiada wynikowi jednej symulacji). Na wykresach zaznaczono symulacje, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość były poniżej progu opłacalności (są to symulacje położone na prawo od krzywej odpowiadającej progowi opłacalności).

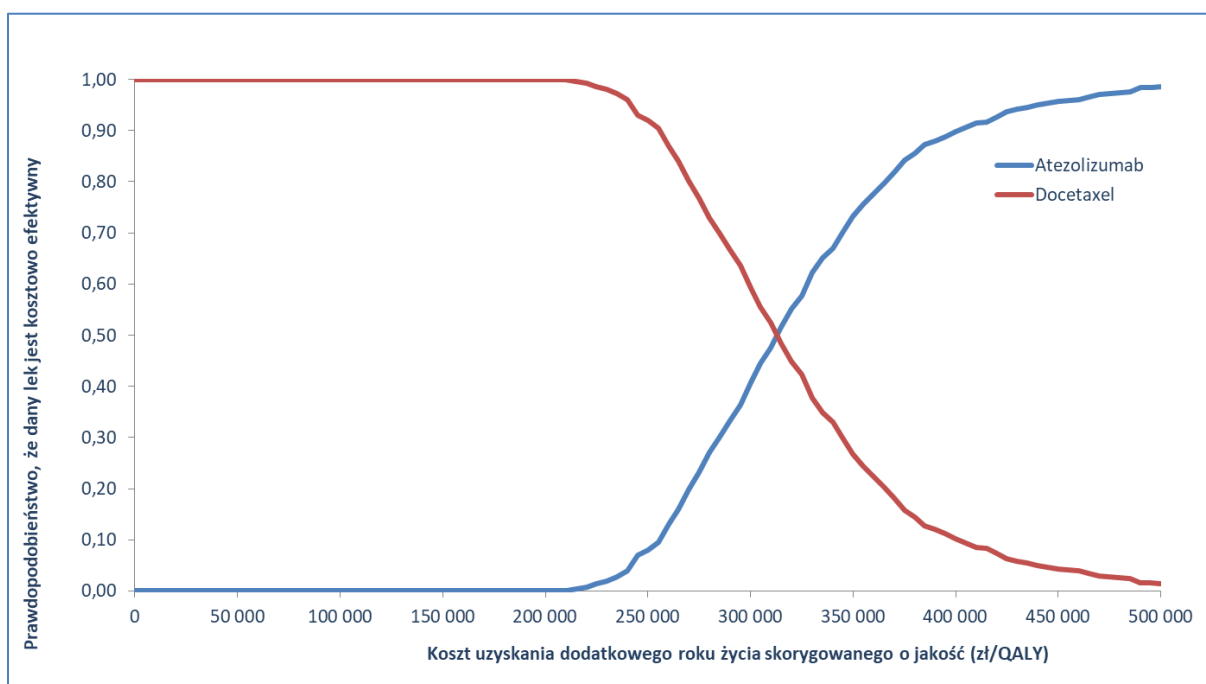
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, atezolizumab vs docetaksel, warianty z RSS i bez RSS.

Kategoria wyniku		Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS			Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z RSS		
		Atezolizumab	Docetaksel	Atezolizumab vs. docetaksel	Atezolizumab	Docetaksel	Atezolizumab vs. docetaksel
<b>Wyniki główne probabilistycznej analizy wrażliwości</b>	ICER	-	-	221 210	-	-	██████
	ICUR	-	-	311 921	-	-	██████
Liczba lat życia (LY)	W stanie PFS	0,55	0,45	0,10	0,55	0,45	0,10
	95% CI	(0,554; 0,554)	(0,452; 0,452)	(0,102; 0,102)	(0,554; 0,554)	(0,452; 0,452)	(0,102; 0,102)
	Po progresji	1,59	0,75	0,84	1,58	0,74	0,84
	95% CI	(1,295; 1,896)	(0,598; 0,932)	(0,499; 1,170)	(1,265; 1,868)	(0,592; 0,918)	(0,503; 1,166)
	łącznie	2,14	1,20	0,94	2,14	1,20	0,94
	95% CI	(1,849; 2,450)	(1,050; 1,384)	(0,601; 1,272)	(1,819; 2,422)	(1,044; 1,370)	(0,604; 1,268)
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	W stanie PFS	0,40	0,31	0,08	0,40	0,31	0,08
	95% CI	(0,384; 0,405)	(0,303; 0,325)	(0,077; 0,086)	(0,384; 0,406)	(0,302; 0,325)	(0,077; 0,086)
	Zdarzenia niepożądane	-0,002	-0,018	0,017	-0,002	-0,018	0,017
	95% CI	(-0,003; -0,001)	(-0,022; -0,015)	(0,013; 0,020)	(-0,003; -0,001)	(-0,022; -0,015)	(0,013; 0,020)
	Po progresji	1,02	0,45	0,57	1,01	0,44	0,57
	95% CI	(0,809; 1,229)	(0,344; 0,571)	(0,338; 0,796)	(0,802; 1,207)	(0,346; 0,562)	(0,338; 0,792)
Koszty w stanie przeżycie bez progresji	łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	95% CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty w stanie przeżycie po progresji	łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	95% CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszt całkowity</b>	<b>łącznie</b>	230 150	21 499	208 650	██████	██████	██████
	<b>95% CI</b>	(226 519; 234 440)	(17 613; 26 006)	(208 228; 209 079)	██████████	██████████	██████████

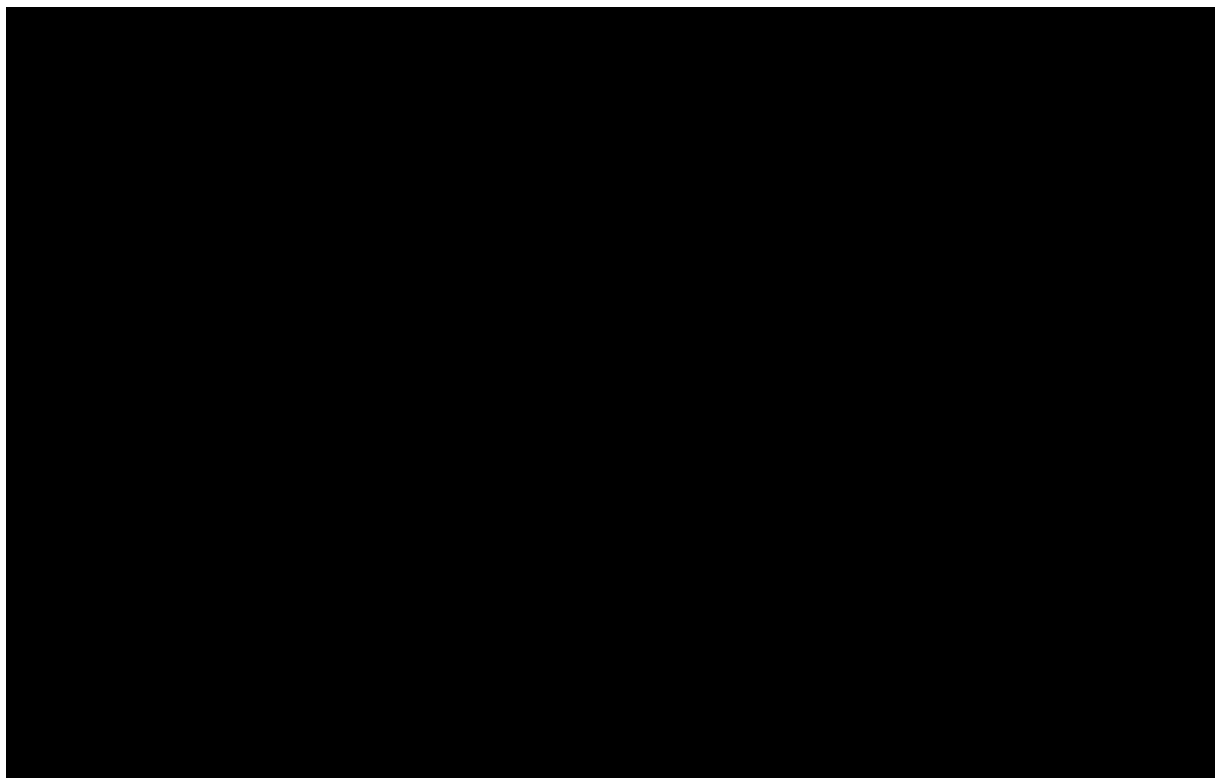
Wykres 20. Krzywa akceptowalności, atezolizumab vs docetaxel, wariant z RSS



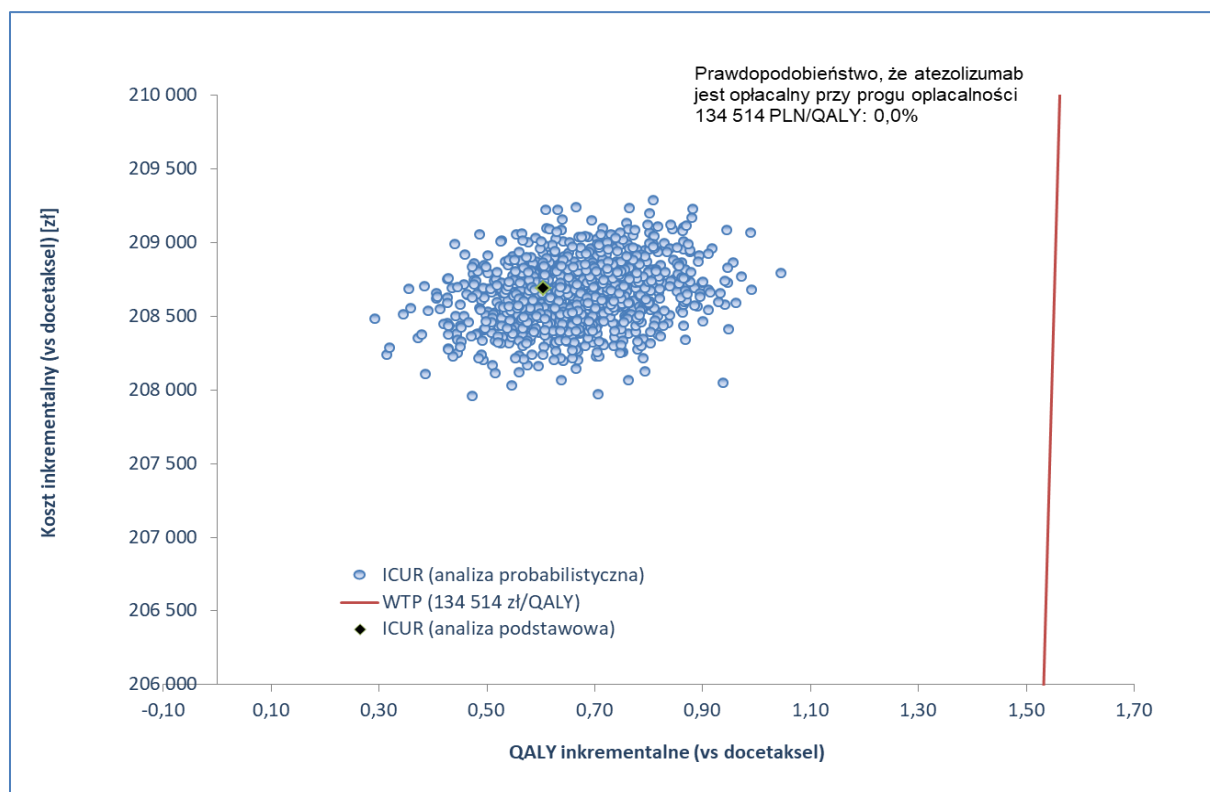
Wykres 21. Krzywa akceptowalności, atezolizumab vs docetaxel, wariant bez RSS



Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, atezolizumab vs docetaksel, wariant z RSS



Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, atezolizumab vs docetaksel, wariant bez RSS



## 1.7. Analiza progowa

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy progowej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 30. Wyniki analizy progowej: koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla którego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności, warianty z RSS i bez RSS.

Parametr	Wartość parametru	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		Progowy koszt NFZ opakowania Tecentriq [zł]	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [zł]	Progowy koszt NFZ opakowania Tecentriq [zł]	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [zł]
Analiza podstawowa	nie dotyczy	██████	██████	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	1%	██████	██████	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	2%	██████	██████	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	3%	██████	██████	██████	██████
Frakcja pacjentów remisji	4%	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Exponential	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Weibull	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-normal	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gen Gamma	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-logistic	██████	██████	██████	██████
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gompertz	██████	██████	██████	██████
Użyteczności	OAK (On/Off treatment)	██████	██████	██████	██████
Użyteczności	Chouaid 2013	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie - koszty	0%	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie - QALY	0%	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie - koszty i QALY	0% i 0%	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie - koszty i QALY	5% i 5%	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	0 zł	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	29,90 zł	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepołączanych - docetaksel	159,81 zł	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepołączanych - docetaksel	199,76 zł	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	3 043,03 zł	██████	██████	██████	██████

Parametr	Wartość parametru	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		Progowy koszt NFZ opakowania Tecentriq [zł]	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [zł]	Progowy koszt NFZ opakowania Tecentriq [zł]	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [zł]
Analiza podstawowa	nie dotyczy				
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	10 387,12 zł				
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	4 830,77 zł				
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	10 387,12 zł				
Koszy docetakselu	-20%				
Koszy docetakselu	+20%				
Koszt diagnostyki i monitorowania - atezolizumab	186,10 zł				
Koszt opieki terminalnej	5 118,62 zł				
Koszt opieki terminalnej	7 677,94 zł				
Wiek	55 lat				
Wiek	65 lat				
Powierzchnia ciała	1,61 m <sup>2</sup>				
Powierzchnia ciała	1,97 m <sup>2</sup>				
Horizont	15 lat				

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

## 1.8. Ograniczenia

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym dla jednego uśrednionego chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Każda analiza ekonomiczna wymaga poczynienia pewnych założeń dotyczących parametrów w zakresie skuteczności klinicznej (np. ekstrapolacja wyników badania klinicznego poza horyzont obserwacji w badaniu klinicznym) i kosztów (np. przyjęcie średnich kosztów leczenia zaawansowanych stadiów choroby, gdy możliwych jest wiele ścieżek terapeutycznych, których wybór zależy od stanu indywidualnego pacjenta), przy czym ważne jest aby przyjmować założenia nefaworyzujące ocenianej technologii medycznej. Poniżej wypisane zostały założenia stanowiące ograniczenia niniejszej analizy, wraz z uzasadnieniem przyjętej metodyki oraz z przeanalizowaniem niepewności, jakie dane założenie generuje przy ocenie wyników analizy ekonomicznej:

### 1. Prognozowanie przeżycia całkowitego (OS).

Randomizowane badanie kliniczne OAK włączone do analizy klinicznej (AKL *Tecentriq 2017*) wykazało, że stosowanie atezolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycia całkowite (HR = 0,73; 95% CI 0,62;0,87; p=0,0003; *Rittmeyer 2017*). Jednocześnie krzywe przeżycia całkowitego (OS) nie objęły całego dożywotniego przebiegu choroby dla wszystkich pacjentów (tj. nie przyjęły wartości zerowych), w związku z czym wymagane jest prognozowanie przebiegu przeżycia całkowitego w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy ujęty w krzywych Kaplana-Meiera. Krzywymi Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania OAK przyporządkowano funkcje parametryczne odpowiadające przebiegowi tych krzywych; funkcje parametryczne odwzorowały zatem przebieg krzywych Kaplana-Meiera oraz pozwoliły prognozować OS w horyzoncie wykraczającym poza horyzont objęty krzywymi Kaplana-Meiera, przy czym w ramach prognozowania przyjmuje się, że trend częstotliwości zdarzeń obserwowany w badaniu klinicznym utrzyma się w przyszłości. Dla docetakselu w horyzoncie obserwacji z badania OAK (tj. w okresie, dla którego wyznaczono krzywą Kaplana-Meiera) najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną jest krzywa log-logistyczna, a druga w kolejności jest krzywa Gamma. Jednak analiza wizualna krzywych poza horyzontem badania OAK wskazała, że krzywa log-logistyczna prowadziła do przeżycia całkowitego zawyżonego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera, podczas gdy krzywa Gamma była zbliżona do krzywej Kaplana-Meiera w całym horyzoncie obserwacji. Wobec powyższego krzywą Gamma należy uznać za krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do przebiegu przeżycia całkowitego (OS) dla docetakselu. W przypadku atezolizumabu, wizualna



ocena dopasowania funkcji parametrycznych oraz kryteria AIC i BIC wskazały, że parametryczna krzywa log-logistyczna jest najlepiej dopasowana do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera.

Należy zaznaczyć, że krzywe Kaplana-Meiera nie objęły dożywotniego horyzontu czasowego dla wszystkich pacjentów, wobec czego możliwe jest, że przy charakterystycznym dla immunoterapii utrzymywaniu się długookresowej skuteczności, poprawa przeżycia całkowitego utrzymałaby się w długim okresie obserwacji (*Chen 2013*). Wobec powyższego, w modelu uwzględniono tzw. frakcję pacjentów w remisji choroby. Przyjmuje się, że pacjentom z tej frakcji, z powodu długo utrzymującej się stabilizacji choroby, przypisywać można prawdopodobieństwo zgonu na poziomie populacji ogólnej, w miejsce prawdopodobieństwa zgonu z powodu danej choroby (*Lambert 2007*). Ostatecznie w modelu przyjęto frakcję pacjentów w remisji choroby na poziomie 0% - wybór ten został podyktowany dbałością o zachowanie konserwatywnych założeń. Przyjęcie frakcji 1% albo większej prowadziłoby do potencjalnego zawyżenia wyników zdrowotnych. Należy podkreślić, że aktualnie brak jest długoterminowych wyników dotyczących przeżycia całkowitego, które pozwoliłyby bezspornie przyjąć frakcję niezerową. W przypadku dostępności wyników przeżycia całkowitego w okresie znacznie przekraczającym horyzont obserwacji z badania klinicznego (np. horyzont kilkunastoletni) należałoby wybrać jedną z frakcji, odpowiadającą tym długoterminowym wynikom. W analizie ekonomicznej ocenionej przez ERG/NICE przyjęto frakcję 2%, co zostało jednak zakwestionowane przez ERG/NICE (*NICE 2017*). Wobec powyższego przyjęcie frakcji 0% jest uzasadnione i nie prowadzi do potencjalnego zawyżenia wyników zdrowotnych dla atezolizumabu.

## 2. Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia atezolizumabem i docetakselem.

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentów po zakończeniu leczenia atezolizumabem i docetakselem:

- koszty opieki podtrzymującej 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 atezolizumabem lub docetakselem opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (*PTOK 2015a*). W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według: odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wyka-

zały, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

### 3. Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego użyteczności u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca odnaleziono szereg użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. Ostatecznie, w analizie ekonomicznej uwzględniono zmianę użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono użyteczności pochodzące z publikacji *Nafees 2008*. Pomimo, że w publikacji *Nafees 2008* zmiany użyteczności wyznaczono metodą loterii, podczas gdy w publikacjach *Lewis 2010* oraz *Khan 2015* przedstawiono użyteczności estymowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D (metoda preferowana przez wytyczne *AOTMiT 2016*), zdecydowano o wykorzystaniu mniejszej zmiany użyteczności przedstawionej w *Nafees 2008*. Wobec mniejszej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem, przyjęcie mniejszej zmiany użyteczności jest założeniem konserwatywnym – potencjalnie zaniżającym negatywny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia dla docetakselu.

## 1.9. Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (*Wymagania MZ*)

co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję.

W niniejszej analizie interwencją była terapia atezolizumabem. Jako komparator przyjęto terapię docetakselem. Interwencja i komparator są zgodne z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej (*AKL Tecentriq 2017*) oraz z aktualnym (*MZ 21/12/2017*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. [REDACTED]

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywnym. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji”, „zgon”. Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka płuca (*PTOK 2015a*). Struktura modelu została zaakceptowana przez ERG/NICE w ramach oceny analizy przeprowadzonej dla warunków brytyjskich z wykorzystaniem modelu globalnego służącemu obliczeniom również na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej (*NICE 2017*).

W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę: schematy leczenia, schematy monitorowania, badania diagnostyczne. Opieka medyczna nad chorym na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuc jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (*PTOK 2015a*). W niniejszej analizie koszty jednostkowe zostały oszacowane zgodnie z polskimi analizami kosztów oraz zgodnie z zarządzeniami Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej. Przyjęte koszty cechowały się pewnym zakresem niepewności, jednak deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że zmiana kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

Stanom modelu przyporządkowano użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu OAK. W ramach badania OAK użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone w populacji o charakterystyce ściśle odpowiadającej charakterystyce populacji wyjściowej w niniejszej analizie ekonomicznej. W badaniu OAK populację wyjściową stanowili pacjenci kwalifikujący się do 2. lub 3. leczenia. Użyteczności z badania OAK były jedynymi dostępnymi użytecznościami wyznaczonymi w populacji pacjentów leczonych w ramach 2. lub 3. linii, wobec czego użyteczności z badania OAK są najodpowiedniejsze do wykorzystania w niniejszej analizie ekonomicznej. Wobec powyższego w analizie ekonomicznej przyjęto użyteczności z badania OAK. Jako wariant podstawowy w analizie ekonomicznej przyjęto użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem według czasu do zgonu i ze zróżnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem oraz docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności z badania OAK z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono również użyteczności z publikacji *Chouaid 2013*; należy zauważyć, że użyteczności z badania *Chouaid 2013* odpowiadają w znacznie mniejszym stopniu populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego niż ma to miejsce w przypadku użyteczności z badania OAK, zatem wyniki uzyskane z założeniem użyteczności z publikacji *Chouaid 2013*, cechują się zdecydowanie obniżoną wiarygodnością.

Zastosowanie atezolizumabu prowadzi do wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- atezolizumab wydłuża całkowity czas przeżycia o 0,85 roku: 2,04 LY dla atezolizumabu vs 1,18 LY dla docetakselu;
- atezolizumab zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość: 1,34 QALY dla atezolizumabu vs 0,73 QALY dla docetakselu;
- atezolizumab w zdecydowanie mniejszym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: obniżenie wyniosło -0,002 QALY dla atezolizumabu vs -0,20 QALY dla docetakselu.

Całkowity dyskontowany koszt leczenia raka płuca z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta horyzoncie dożywotnim, wynosi:

- dla atezolizumabu: [REDACTED] 229 tys. zł bez uwzględnienia RSS;
- dla docetakselu: 21 tys. zł.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania atezolizumabu wyniósł:

- [REDACTED]
- 345 tys. zł w wariancie bez RSS.

[REDACTED]

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) i wytycznymi *AOTMiT 2016* w celu oceny stabilności wyników modelowania, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, na którą składały się:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności (np. minimum oraz maksimum z opublikowanych danych), a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa; probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w bez RSS wskazują, że wyniki oraz wnioski z analizy podstawowej są stabilne: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekroczył próg opłacalności. [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej był niższy od do wyniku analizy podstawowej:

[REDACTED]

- w wariancie bez RSS: 345 tys. zł/QALY w analizie podstawowej oraz 312 tys. zł/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości.

[REDACTED]

Różnica wyników probabilistycznej analizy wrażliwości w stosunku do wyników analizy podstawowej wynika z przyjęcia w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkładu jednostajnego dla frakcji pacjentów w remisji (przyjęto rozkład jednostajny, w którym przyjęto równe prawdopodobieństwo wystąpienia frakcji 0%, 1%, 2%, 3% i 4%) podczas, gdy w analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o frakcji 0%.

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest ustawowemu progowi opłacalności (134 514 zł/QALY). W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest progowi opłacalności wyniosła [REDACTED]

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z inną analizą ekonomiczną oceniającą opłacalność atezolizumabu: analizą ekonomiczną ocenioną przez ERG/NICE (*NICE 2017*). Analiza ekonomiczna oceniona przez ERG/NICE została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego, który posłużył obliczeniom na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej. Jediną kluczową różnicą w stosunku do analizy ekonomicznej ocenionej przez ERG/NICE była różnica w założeniach dotyczących frakcji pacjentów w remisji choroby: w analizie brytyjskiej przyjęto frakcję 2%, podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto frakcję 0%. Aktualnie brak jest długoterminowych wyników dotyczących przeżycia całkowitego, które pozwoliłyby założyć frakcję niezerową, w związku z czym w niniejszej analizie zdecydowano o przyjęciu właśnie frakcji 0%. Wyniki analizy brytyjskiej przy frakcji 0% były bardzo zbliżone do niniejszej analizy (Tabela 24, str. 72); niewielkie różnice wynikają z przyjęcia danych brytyjskich dotyczących z prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej (*NICE 2017*).

## 1.10. Wnioski końcowe

- Aktualnie w Polsce **chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej**, którą najczęściej jest terapia docetakselem (*QuintilesIMS 2017*).
  - **Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba (*unmet need*)** wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych po chemioterapii paliatywnej.
  - **Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji atezolizumabu** w ramach programu lekowego leczenia chorych po przebytej chemioterapii paliatywnej.
  - Randomizowane badanie kliniczne wykazało OAK, że leczenie z zastosowaniem atezolizumabu skutkuje **wydłużeniem przeżycia całkowitego. Ocena przeżycia całkowitego jest pierwszorzędownym punktem końcowym** w analizie skuteczności terapii w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca (analiza kliniczna *AKL Tecentriq 2017*).
  - Atezolizumab cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z docetakselem (*AKL Tecentriq 2017*).
  - Analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie atezolizumabu wydłuża całkowity czas przeżycia o 0,85 roku (2,04 LY dla atezolizumabu vs 1,18 LY dla docetakselu).
  - Atezolizumab zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o ponad 0,6 QALY (1,34 QALY dla atezolizumabu vs 0,73 QALY dla docetakselu)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego stanowi bardzo wartościową technologię medyczną – **pozwała na wymierne wydłużenie przeżycia całkowitego, co jest najważniejszą informacją dla chorych** na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii, którzy mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej .

## 2. Piśmiennictwo

- Aguiar 2017** Aguiar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, Lopes GL Jr. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol* 2017; 28(9):2256-2263.
- AKL Tecentriq 2017** [redacted] Atezolizumab (Tecentriq) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza kliniczna. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Tecentriq 2017** [redacted] Atezolizumab (Tecentriq) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab).
- Blackhall 2014** Blackhall, F, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014;9:1625-1633.
- Borghaei 2015** Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D., Steins, M., Ready, N. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*, 2015, 373:1627-1639.
- Brown 2013** Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(31).
- Brown 2017** Brown J, Cook K, Adamski K, Lau J, Bargo D, Breen S, Chawla A. Utility values associated with advanced or metastatic non-small cell lung cancer: data needs for economic modeling. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 17(2):153-164.
- Chen 2013** Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer.* 2013 Oct 21;1:18.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013 Aug;8(8):997-1003.
- Chouaid 2015** Chouaid C, Crequit P, Borget I, Vergnenegre A. Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015; 7:9-15.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Dostęp online: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf), data dostępu 02.10.2017.
- ChPL Opdivo** Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). Dostęp online: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf), data dostępu 02.10.2017.



- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Dostęp online: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf), data dostępu 02.10.2017.
- ChPL Taxotere** Charakterystyka produktu leczniczego Taxotere (docetaksel). Dostęp online: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf), data dostępu 02.10.2017.
- Davies 2012** Davies, A. Briggs, A. Schneider J. et al. (2012). The ends justify the mean: Outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Research in Medicine*, Volume 3, Issue 1, February 2012, Pages e25-e36.
- Doyle 2008** Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80.
- Du Bois 1916** DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine*. 1916; 17:863-71.
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S i wsp. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna `2016. Dostęp online: <http://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf>, data dostępu 02.10.2017.
- Fehrenbacher 2016** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braith F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Garon 2015** Garon, E., Rizvi, N., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A., Eder, J. I wsp.. Pembrolizumab for the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*, 2015, 372:2018-2028.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2015. Dostęp online: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2015.zip&sys=trwanie>, data dostępu 21.02.2017 r.
- GUS 31/10/2017** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>, data dostępu 01.12.2017 r.
- GUS CPI 2016** Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Stan na dzień 17.02.2017r.
- Hirsh 2013** Hirsh, V, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J. Thorac. Oncol*. 2013;8:229-237.
- Huang 2017** Huang M, Lou Y, Pellissier J, Burke T, Liu FX, Xu R, Velcheti V. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States. *J Med Econ* 2017; 20(2):140-150.
- Iyer 2013** Iyer, S, G Taylor-Stokes, and A Roughley. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81:288-293.
- Keytruda AE 2016** HTA Consulting. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. Dostęp online:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/207/AW/207\\_AW\\_4351\\_38\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AE.pdf), data dostępu 02.10.2017.

**Keytruda AWA 2016**

AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna. Dostęp online [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016\\_KEYTRUDA\\_pembrolizumab\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016_KEYTRUDA_pembrolizumab_BIP.pdf), data dostępu 02.10.2017.

**Khan 2015**

Khan I, Morris S, Hackshaw A, Lee SM. Cost-effectiveness of first-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy. *BMJ Open*. 2015 Jul 2;5(7):e006733.

**Khan 2016**

Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14:60.

**Labbé 2017**

Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2017

**Lambert 2007**

Lambert, P. C. Modeling of the cure fraction in survival studies. *The Stata Journal*, 7(3), 351-375.

**Latimer 2013**

Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.

**Lewis 2010**

Lewis, G, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J. Int. Med. Res*. 2010;38:9-21.

**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.

**Marti 2013**

Marti SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013; 11:21.

**MZ 2017/B6**

Opis programu lekowego: LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**MZ 2017/B63**

Opis programu lekowego: LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU (ICD-10 C 34). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**MZ 21/12/2017**

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) Dostęp online: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/129/>, data dostępu 11.01.2018.

**Nafees 2008**

Nafees, B, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.

- NFZ 53/2017/2** Załącznik nr 2 zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 53/2017/4** Załącznik nr 2 zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ. Katalog ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych.
- NFZ 54/2017/2** Załącznik nr 2 do: ZARZĄDZENIE NR 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.
- NFZ 54/2017/4** Załącznik nr 2 do: ZARZĄDZENIE NR 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia.
- NFZ 62/2017/4** Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
- NFZ 83/2017** Załącznik do zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ, Prezesa NFZ, z dnia 9 września 2017 r. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. 3 August 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108>, data dostępu: 06.10.2017
- NICE atezolizumab 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Atezolizumab for treating non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID970]. Committee Papers. Dostęp online <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108/documents>; data dostępu 02.10.2017.
- NICE nintedanib 2015** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination. Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. 2015; Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/history>, data dostępu 02.10.2017.
- NICE niwolumab 2016** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-smallcell, non-squamous, metastatic, after treatment) - nivolumab [ID900]. 2016 [updated 09 Nov 2016]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524>, data dostępu: kwiecień 2017.
- NICE Ramucirumab 2016** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [TA403]. 2016; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>, data dostępu 02.10.2017.
- Opdivo AE 2015** (Dane autorów nieupublicznione) Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AW/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_Opdivo\\_rak\\_pluc\\_AE\\_2016.07.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf),
- Opdivo AE 2016** HealthQuest. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/020/AW/020\\_AW\\_3\\_OT-4351-2\\_Opdivo\\_rak\\_pluca\\_2017.03.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AW/020_AW_3_OT-4351-2_Opdivo_rak_pluca_2017.03.29.pdf), data dostępu 02.10.2017.
- Opdivo AWA 2016** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu” Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_)

16\_%20Opdivo\_AWA\_2016.07.01.pdf, data dostępu 02.10.2017.

- Opdivo AWA 2017** AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/020/AWA/020\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_2017\\_OPDIVO\\_rak\\_pluca\\_2017.03.31.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AWA/020_AWA_OT_4351_2_2017_OPDIVO_rak_pluca_2017.03.31.pdf), data dostępu 02.10.2017.
- PL atezolizumab 2017** Projekt programu lekowego: Atezolizumab w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Dokument udostępniony przez Zleceniodawcę analizy.
- Pocock 2002** Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1686-9.
- PTOK 2015a** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia; Aktualizacja na dzień 07.11.2014. Dostęp online: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_03\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf), dostęp dnia 17.07.2017.
- PTOK 2015b** 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/PTOK\\_2013\\_16\\_Leczenie%20wspomagajace\\_internet\\_2014\\_2015.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf), dostęp dnia 17.07.2017.
- QuintilesIMS 2017** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
- Reenen 2015a** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. April 2015. Dostęp online [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf), dostęp dnia 17.07.2017.
- Reenen 2015b** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015. Dostęp on-line [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf), dostęp dnia 17.07.2017.
- Rittmeyer 2017** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- Schuetz 2012** Schuetz, W, et al. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*. 2012;12:14.
- Smith 2016** Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. A Differential Item Functioning Analysis of the EQ-5D in Cancer. *Value Health* 2016; 19(8):1063-1067.
- Sturza 2010** Sturza, J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med. Decis. Making*. 2010;30(6):685-93.
- Szkulcka-Debek 2014** Szkulcka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. *Pulmonology focus. Current Issues in*

Pharmacy and Medical Sciences. 2014. Volume 27, Issue 1, Pages 32–36.

- 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.
- Wymagania MZ*** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Yalcin 2016*** Yalcin Balcik P, Sahin B. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed and gemcitabine treatment for advanced nonsmall cell lung cancer in Turkey. Turk J Med Sci 2016; 46(1):152-158.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Częstości schematów stosowanych po terapii atezolizumabem i docetakselem; wyniki badania OAK.

Tabela 31. Częstości schematów stosowanych po zakończeniu terapii atezolizumabem i docetakselem; wyniki badania OAK.

Schemat leczenia wymieniony w badaniu OAK	Atezolizumab N	Atezolizumab %	Docetaksel N	Docetaksel %
<i>Total patients with at least one treatment</i>	206	48,5%	192	45,2%
<i>Chemotherapy</i>	176	41,4%	131	30,8%
<i>Docetaxel</i>	110	25,9%	10	2,4%
<i>Carboplatin</i>	35	8,2%	29	6,8%
<i>Gemcitabine</i>	24	5,6%	38	8,9%
<i>Vinorelbine</i>	18	4,2%	22	5,2%
<i>Gemcitabine hydrochloride</i>	17	4,0%	20	4,7%
<i>Pemetrexed</i>	15	3,5%	22	5,2%
<i>Vinorelbine tartrate</i>	15	3,5%	22	5,2%
<i>Paclitaxel</i>	20	4,7%	12	2,8%
<i>Cisplatin</i>	7	1,6%	11	2,6%
<i>Pemetrexed disodium</i>	7	1,6%	8	1,9%
<i>Paclitaxel albumin</i>	7	1,6%	6	1,4%
<i>Gimeracil/oteracil potassium/tegafur</i>	7	1,6%	5	1,2%
<i>Irinotecan</i>	6	1,4%	6	1,4%
<i>Etoposide</i>	3	0,7%	2	0,5%
<i>Amrubicin</i>	1	0,2%	2	0,5%
<i>Irinotecan hydrochloride</i>	2	0,5%	1	0,2%
<i>Methotrexate</i>	0	0,0%	2	0,5%
<i>Mitomycin</i>	0	0,0%	2	0,5%
<i>Amrubicin hydrochloride</i>	1	0,2%	0	0,0%
<i>Cytarabine</i>	0	0,0%	1	0,2%
<i>Oxaliplatin</i>	0	0,0%	1	0,2%
<i>Targeted therapy</i>	63	14,8%	66	15,5%
<i>Erlotinib hydrochloride</i>	14	3,3%	27	6,4%
<i>Erlotinib</i>	18	4,2%	20	4,7%
<i>Bevacizumab</i>	9	2,1%	9	2,1%
<i>Afatinib</i>	5	1,2%	6	1,4%
<i>Ramucirumab</i>	6	1,4%	1	0,2%
<i>Osimertinib mesylate</i>	1	0,2%	5	1,2%
<i>Gefitinib</i>	3	0,7%	2	0,5%
<i>Crizotinib</i>	2	0,5%	2	0,5%
<i>Abemaciclib</i>	2	0,5%	1	0,2%
<i>Osimertinib</i>	2	0,5%	1	0,2%

Schemat leczenia wymieniony w badaniu OAK	Atezolizumab N	Atezolizumab %	Docetaksel N	Docetaksel %
AUY922 (HSP90 inhibitor)	0	0,0%	2	0,5%
Blinded patritumab	1	0,2%	1	0,2%
Ceritinib	2	0,5%	0	0,0%
Trastuzumab emtansine	2	0,5%	0	0,0%
Aflibercept	1	0,2%	0	0,0%
BB1608 (cancer stem cell inhibitor)	1	0,2%	0	0,0%
BVD-523 (ERK inhibitor)	1	0,2%	0	0,0%
Cabozantinib	1	0,2%	0	0,0%
Cetuximab	0	0,0%	1	0,2%
Lurbinectedin	1	0,2%	0	0,0%
Ranibizumab	1	0,2%	0	0,0%
Vemurafenib	1	0,2%	0	0,0%
Vorinostat	1	0,2%	0	0,0%
<b>Immunotherapy</b>	<b>19</b>	<b>4,5%</b>	<b>73</b>	<b>17,2%</b>
Nivolumab	16	3,8%	58	13,6%
MEDI4736 (anti-PD-L1 monoclonal antibody)	0	0,0%	7	1,6%
L-DOS47 (anti-CEACAM6 AFAIKL2 immunoconjugate)	2	0,5%	3	0,7%
Lambrolizumab	0	0,0%	4	0,9%
Ipilimumab	0	0,0%	2	0,5%
Durvalumab	0	0,0%	1	0,2%
RO6958688 (T-cell bispecific monoclonal antibody)	1	0,2%	0	0,0%
Tremelimumab	0	0,0%	1	0,2%

### 3.2. Oszacowanie kosztu radioterapii przypadającego na terapię jednego pacjenta.

Tabela 32. Radioterapia: liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015.

	2014 Liczba	2014 Wartość	2015 Liczba	2015 Wartość
Łącznie (wszystkie oddziały wojewódzkie NFZ)	11 908	115 981 700,57 zł	11 870	123 295 083,08 zł
Średnia w danym roku	9 739,81 zł / pacjent		10 387,12 zł / pacjent	

Tabela sporządzona w oparciu o informacje z raportu Dylewska 2016.



### 3.3. Oszacowanie kosztu leczenia aktywnego po progresji w trakcie leczenia atezolizumabem i docetakselem.

Tabela 33. Oszacowanie kosztu leczenia aktywnego po progresji w trakcie leczenia atezolizumabem i docetakselem.

Schemat leczenia	Udział w ATEZO <sup>1</sup>	Udział w DOCE <sup>1</sup>	Udział w ATEZO z korektą do 100% <sup>2</sup>	Udział w DOCE z korektą do 100% <sup>2</sup>	Koszt /tydzień <sup>3</sup>	Długość leczenia [tygodnie] <sup>4</sup>	Łączny koszt <sup>5</sup>
<i>Chemotherapy</i>	47,5%	28,5%	87,1%	58,7%			
<i>Docetaxel</i>	25,9%	2,4%	47,4%	4,9%	100,95 zł	11,64	1 174,80 zł
<i>Carboplatin</i>	8,2%	6,8%	15,1%	14,1%	97,35 zł	13,05	1 270,61 zł
<i>Gemcitabine</i>	5,6%	8,9%	10,3%	18,4%	106,95 zł	17,48	1 869,37 zł
<i>Vinorelbine</i>	4,2%	5,2%	7,8%	10,7%			
<i>Vinorelbine tartrate</i>	3,5%	5,2%	6,5%	10,7%	236,79 zł	12,11	2 868,17 zł
<i>Targeted therapy</i>	3,3%	6,4%	6,0%	13,1%			
<i>Erlotinib hydrochloride</i> (przyjęto kryzotynib, refundowany w Polsce)	3,3%	6,4%	6,0%	13,1%	1 806,71 zł	10,80	19 516,41 zł
<i>Immunotherapy</i>	3,8%	13,6%	6,9%	28,2%			
<i>Nivolumab</i>	3,8%	13,6%	6,9%	28,2%	0 zł	20,84	0,00 zł
łącznie	54,6%	48,5%	100,0%	100,0%			
<b>Średni koszt<sup>6</sup></b>			<b>2 527,78 zł</b>	<b>3 751,33 zł</b>			

<sup>1</sup> W oparciu o badanie OAK. <sup>2</sup> Udziały skorygowano tak aby sumowały się do 100%. <sup>3</sup> Koszty uwzględniają koszty leków, koszty podania oraz koszty diagnostyki i monitorowania. W związku z dużą ilością szczegółowych obliczeń, szczegóły obliczeń przedstawiono w modelu (arkusz „Post disc. therapy cost”). <sup>4</sup> W oparciu o badanie OAK (dane niepublikowane, opracowane na potrzeby modelu globalnego). <sup>5</sup> Iloczyn kosztu tygodniowego oraz długości leczenia. <sup>6</sup> Średni łączny koszt ważony udziałem z korektą do 100%.

### 3.4. Oszacowanie kosztu jednostkowego docetakselu.

Tabela 34. Oszacowanie kosztu jednostkowego: docetaksel.

Preparat	Liczba jednostek w opakowaniu	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania] <sup>1</sup>	Ilość wydanych jedn. leku [mg] <sup>2</sup>	Kwota refundacji w okresie 10.2016-09.2017 <sup>1</sup>	Rzeczywista cena leku za opakowanie <sup>3</sup>	Koszt jednostkowy (PPP) za 1 mg <sup>4</sup>
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 1 ml	20	590999081 0987	2 702	54 043	65 084 zł	24,086	1,204
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 4 ml	80	590999081 0994	3 269	261 486	229 590 zł	70,242	0,878
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 7 ml	140	590999081 1007	5 704	798 527	648 447 zł	113,688	0,812
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.po 16 ml	160	590999085 0280	5 493	878 918	652 050 zł	118,700	0,742
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.po 2 ml	20	590999077 7006	7 498	149 959	139 941 zł	18,664	0,933
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.po 8 ml	80	590999077 7020	9 305	744 410	606 739 zł	65,205	0,815
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 1 ml	20	590999099 4557	10 096	201 923	161 970 zł	16,043	0,802
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 4 ml	80	590999099 4564	11 053	884 278	728 944 zł	65,947	0,824
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol.po 8 ml	160	590999099 4601	5 649	903 844	575 286 zł	101,838	0,636
Średni kosz 1 mg docetakselu ważony liczbą zrefundowanych jednostek							0,7807565

<sup>1</sup> Dane NFZ: komunikaty DGL za okres od 10.2016 do 09.2017 (zobacz Tabela 42, str. 124.)

<sup>2</sup> Iloczyn liczby jednostek w opakowaniu oraz liczby zrefundowanych opakowań.

<sup>3</sup> Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika publicznego. Iloraz kwoty refundacji w okresie 10.2016-09.2017 oraz liczby zrefundowanych opakowań.

<sup>4</sup> Iloraz rzeczywistej ceny leku za opakowanie oraz liczby jednostek w opakowaniu.

### 3.5. Parametry funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.

Tabela 35. Parametry funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby.

Nazwa parametru	Wartość parametru
<b>Atezo 0% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Atezo 1% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Atezo 2% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Atezo 3% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Atezo 4% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Atezo 5% (Log logistic)</b>	
<i>shape</i>	■
<i>scale</i>	■
<i>PI</i>	■
<b>Doc 0% (Gen Gamma)</b>	
<i>mu</i>	■
<i>sigma</i>	■
<i>Q</i>	■
<i>PI</i>	■

<sup>1</sup>Tabela przedstawia wartości pochodzące z modelu globalnego, wyznaczone przez autorów modelu.

### 3.6. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 36. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
<b>Parametry związane z dyskontowaniem</b>			
Brak dyskontowania kosztów	disc_c = 0	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	disc_e = 0	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	disc_c = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	disc_e = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
<b>Parametry związane z horyzontem analizy</b>			
Skrócenie horyzontu analizy	t_horizon = 15	Koszty i wyniki w obu ramionach niższe niż w analizie podstawowej.	Potwierdzono
<b>Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów</b>			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	W arkuszach z danymi wejściowymi („Cost Inputs”, „Administration Cost”, „Adverse Events”, „Post disc. therapy cost”) wszystkie koszty =0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny atezolizumabu	W arkuszach z danymi wejściowymi („Cost Inputs”, komórka c_new1a_large) cena opakowania jednostkowego Tecentriq = 1,00 zł	Niższe koszty leczenia atezolizumabem niż w analizie podstawowej. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny atezolizumabu	W arkuszach z danymi wejściowymi („Cost Input”s, komórka c_new1a_large) cena opakowania jednostkowego Tecentriq = 100 000 zł	Wyższe koszty leczenia atezolizumabem niż w analizie podstawowej. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny docetakselu	W arkuszach z danymi wejściowymi („Cost Inputs”, komórki J15 i J16) cena za 1 mg docetakselu = 0,00 zł	Koszty docetakselu = 0 zł. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny docetakselu	W arkuszach z danymi wejściowymi („Cost Inputs”, komórki J15 i J16) cena za 1 mg docetakselu = 100 000 zł	Wyższe koszty docetakselu niż w analizie podstawowej. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
<b>Parametry związane z użytecznością</b>			
Wszystkie użyteczności równe 0	Arkusz „Model Inputs”; komórki u_Pre5On, u_Pre5Off, u_Pre15On, u_Pre15Off, u_Pre30On, u_Pre30Off, u_Post30On, u_Post30Off = 0 Arkusz: „Utility”; komórki C54:C56 =0	Wyniki w postaci QALY równe 0.	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	Arkusz „Model Inputs”; komórki u_Pre5On, u_Pre5Off, u_Pre15On, u_Pre15Off, u_Pre30On, u_Pre30Off, u_Post30On, u_Post30Off = 1 Arkusz: „Utility”; komórki C54:C56 =0	Uzyskane QALY równe LYG.	Potwierdzono
<b>Parametry związane ze skutecznością</b>			
Uwzględnienie frakcji pacjentów w remisji	p_cure = 1%	Wyższe wartości LY i QALY w ramieniu atezolizumabu. Wartości LY i QALY dla docetakselu bez zmian.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Arkusz „Adverse Events”; wprowadzenie zerowych prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Zerowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych	Arkusz „Life tables”; kolumny AF i AJ: prawdopodobieństwo roczne zgonu × 2	Niższe wartości LY i QALY.	Potwierdzono
Zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych	Arkusz „Life tables”; kolumny AF i AJ: prawdopodobieństwo roczne zgonu × 0	Wyższe wartości LY i QALY.	Potwierdzono

### 3.7. Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania atezolizumabu w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

#### 3.7.1. Metodyka

##### 3.7.1.1. 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 w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność atezolizumabu w przedmiotowym wskazaniu.

##### 3.7.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

##### 3.7.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 6 października 2017 roku, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazach informacji medycznej:

- *Pubmed,*
- *Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database;*
- *Cochrane Library Health Technology Assessment Database.*

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla atezolizumabu – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "cost-minimization" [tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]) OR "economic review" [tiab] OR "pharmacoeconomic"[tiab] OR "economic evaluation"[tiab]	245 904
#2	atezolizumab[all]	217
#3	#1 AND #2	3
Data przeszukania: 6 październik 2017 rok		

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla atezolizumabu – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	atezolizumab in Economic Evaluations	0
#2	atezolizumab in Technology Assessments	4
Data przeszukania: 6 październik 2017 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 7 publikacji, które zostały podane analizie.

#### 3.7.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia publikacji:

- Populacja: chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca;
- Interwencja: atezolizumab;
- Komparator: dowolny;
- 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 publikacji:

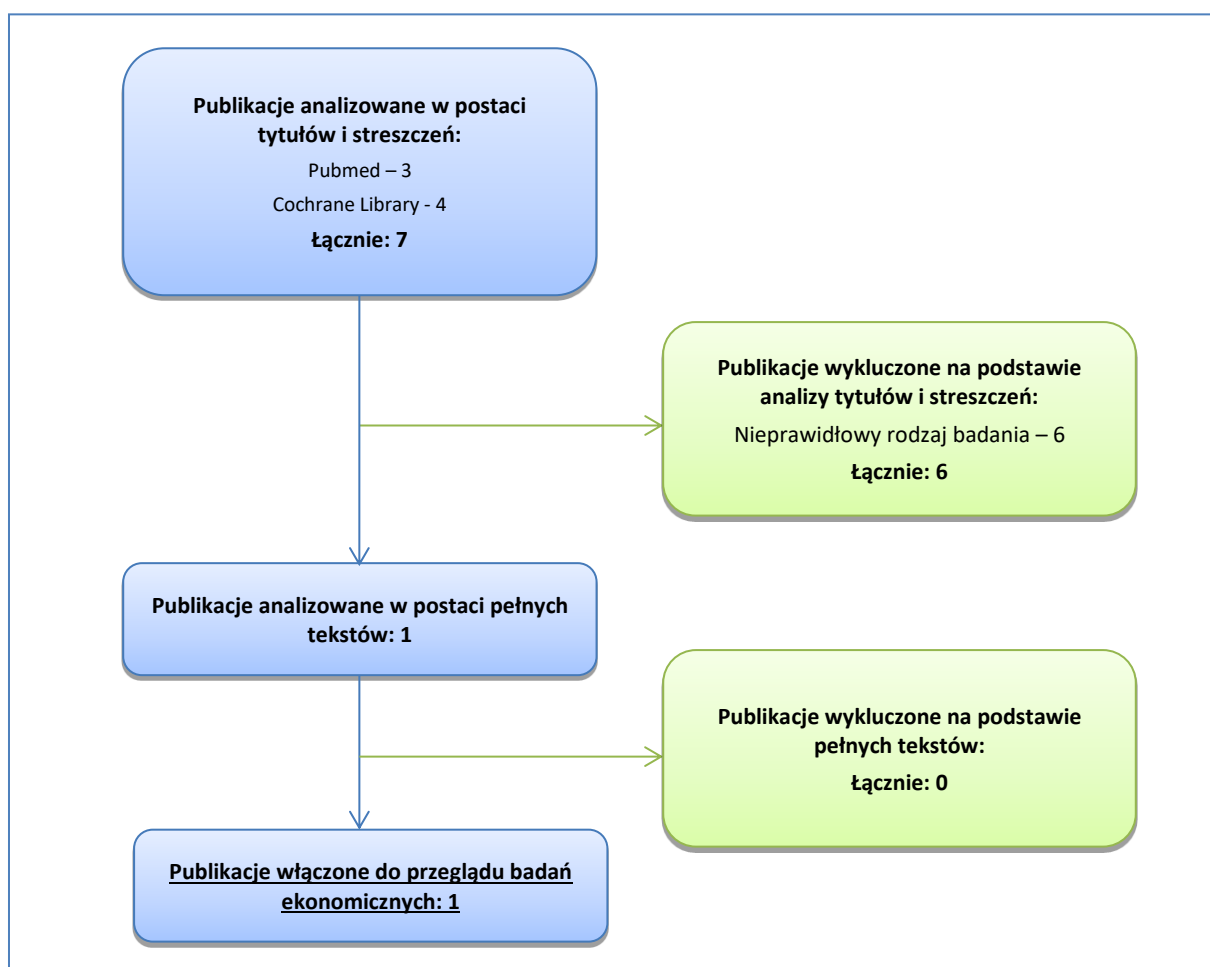
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

### 3.7.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 publikacje. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla atezolizumabu.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 1 opracowanie w postaci pełnego tekstu: *Aguiar 2017*.



Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (Tabela 39).

Tabela 39. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Aguilar 2017			
Populacja:	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, wyniki przedstawiono w subpopulacjach: (1) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których nie badano stopnia ekspresji antygenów PD-L1; (2) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stopniem ekspresji PD-L1 $\geq$ TC1 lub IC1; (3) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stopniem ekspresji PD-L1 $\geq$ TC3 lub IC3.		
Interwencja	Atezolizumab		
Komparator	Docetaksel		
Wyniki	Koszty, QALY, LY		
Kraj	Stany Zjednoczone		
Modelowanie	Model decyzyjny z 3 rozłącznymi stanami związanymi z przebiegiem raka płuca: „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji”, „Zgon”; Nie opisano szczegółów dotyczących modelowania przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego. Długość cyklu: bd. Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: bd. Perspektywa: płatnika publicznego Oprogramowanie: bd.		
Źródła danych dotyczące użyteczności	Nafees 2008, Doyle 2008		
Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów	Skuteczność kliniczna: badanie OAK (Rittmeyer 2016) Kategorie kosztów uwzględnione w badaniu: koszt badania stopnia ekspresji PD-L1, koszty leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji, koszty podania leków, monitorowania leczenia, koszty zgonów Źródło kosztów: oszacowanie własne w oparciu o badania kliniczne, oficjalne cenniki obowiązujące w Stanach Zjednoczonych		
Wyniki analizy ekonomicznej	Atezolizumab	Docetaksel	
	(1) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których nie badano stopnia ekspresji antygenów PD-L1		
	łącznie koszty	122 155\$	45 864\$
	QALY	0,90	0,54
	ICUR	215 802\$/QALY	
	LYG	1,84	1,10
	ICER	103 095\$/LYG	
	(2) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stopniem ekspresji PD-L1 $\geq$ TC1 lub IC1		
	Inkrementalne QALY	0,405	
	ICUR	188 632\$/QALY	
	(3) Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stopniem ekspresji PD-L1 $\geq$ TC3 lub IC3		
	Inkrementalne QALY	0,999	
ICUR	76 459\$/QALY		

### 3.7.3. Wyszukiwanie uzupełniające – 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 Tecentriq w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2017*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Wielka Brytania (Szkocja);
- *Scottish Health Technologies Group (SHTG)* - Szkocja;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Wielka Brytania (Walia);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* – Wielka Brytania (Anglia i Walia);
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* - Niemcy;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* - Francja;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* - Australia;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia.

Dokument z analizą ekonomiczną został zidentyfikowany na portalach internetowym *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2017)*.

Tabela 40. Analiza ekonomiczna przedstawione w rekomendacjach zagranicznych.

NICE 2017	
Populacja:	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca uprzednio leczeni
Interwencja	Atezolizumab
Komparator	(1) Nintedanib + Docetaksel (2) Docetaksel
Wyniki	Koszty, QALY, LY
Kraj	Wielka Brytania
Modelowanie	Model decyzyjny Markowa z 3 rozłącznymi stanami związanymi z przebiegiem raka płuca mogący wystąpić w horyzoncie dożywotnym: „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji”, „Zgon”. Model był modelem globalnym, wykorzystanym również w niniejszej analizie; przyjęto frakcję pacjentów w remisji choroby na poziomie 2%. Długość cyklu: 1 tydzień Horyzont: 25 lat (dożywotni) Korekta połowy cyklu: tak Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów

**NICE 2017**

Perspektywa: płatnika publicznego (UK NHS)

Oprogramowanie: MS Excel.

Źródła danych dotyczące użyteczności

Badanie OAK (kwestionariusz EQ-5D-3L);  
użyteczności zależne od czasu, jaki pozostał do zgonu.

Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów

Skuteczność kliniczna: badanie OAK

Kategorie kosztów uwzględnione w badaniu: koszty leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji, koszty podania leków, monitorowania leczenia, koszty leczenia terminalnego

Źródło kosztów: oszacowanie własne w oparciu o badania kliniczne, oficjalne cenniki obowiązujące w Wielkiej Brytanii, dane NHS, dane z rekomendacji NICE

Wyniki analizy ekonomicznej

	Atezolizumab	Docetaksel	Nintedanib + Docetaksel
<u>Oszacowanie wnioskodawcy</u>			
Łączne koszty	73 911,15€	19 940,92€	37 702,31€
QALY	1,47	0,73	0,83
ICUR		72 356,07€/QALY	56 076,16€/QALY
LYG	2,22	1,19	1,31
<u>Oszacowanie ERG – korekta założeń modelu wnioskodawcy dotycząca algorytmu dyskontowania, spadku użyteczności związanej z wiekiem oraz korektą połowy cyklu TTD</u>			
ICUR	-	77 569€/QALY	60 366€/QALY
<u>Oszacowanie ERG – korekta założeń dotycząca OS</u>			
ICUR	-	165 310€/QALY	1 170 260€/QALY
<u>Oszacowanie ERG – korekta założeń dotycząca OS i czasu utrzymywania się efektów terapii</u>			
ICUR	-	170 497€/QALY	1 170 793€/QALY

### 3.8. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016

Tabela 41. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100)	Źródło danych (strony www; data dostępu 03.10.2017)
2007	102,1	<a href="http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/3/1/inflacja_01-12_2007.zip">http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/3/1/inflacja_01-12_2007.zip</a>
2008	103,4	<a href="http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/4/1/inflacja_cpi_01-12_2008.zip">http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/4/1/inflacja_cpi_01-12_2008.zip</a>
2009	103,2	<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/inflacja_cpi_01-12_2009.zip">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/inflacja_cpi_01-12_2009.zip</a>
2010	102,9	<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2010.zip">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2010.zip</a>
2011	104,5	<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2011.zip">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2011.zip</a>
2012	103,2	<a href="http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/8/2/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip">http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/8/2/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip</a>
2013	101,8	<a href="http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip">http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip</a>
2014	100,2	<a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html</a>
2015	101,9	<a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html</a>
2016	99,2	<a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html</a>

### 3.9. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce

Tabela 42. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce z okresu 01.2016-09.2017.

Miesiąc oraz rok którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej z dostępem do danych NFZ (data dostępu 02.10.2017)
01.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html</a>
02.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html</a>
03.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html</a>
04.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html</a>
05.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html</a>
06.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html</a>
07.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html</a>
08.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html</a>
09.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html</a>
10.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html</a>
11.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html</a>
12.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html</a> aktualizacja: <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7008.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7008.html</a>
01.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html</a>
02.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html</a>
03.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html</a>
04.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html</a>
05.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html</a>
06.2017	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7047.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7047.html</a>
07.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html</a>
08.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7075.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7075.html</a>
09.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html</a>

### 3.10. Estymator Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS)

Tabela 43. Prawdopodobieństwo oraz hazardy skumulowane przeżycia bez progresji (PFS) w badaniu OAK – estymator Kaplana-Meiera.

Atezolizumab miesiąc	Atezolizumab PFS	Atezolizumab hazard skumulowany	Docetaksel Miesiąc	Docetaksel PFS	Docetaksel hazard skumulowany
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█











Atezolizumab miesiąc	Atezolizumab PFS	Atezolizumab hazard skumulowany	Docetaksel Miesiąc	Docetaksel PFS	Docetaksel hazard skumulowany
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

Tabela przedstawia estymatory udostępnione wraz z modelem globalnym, wyznaczone w oparciu o dane z poziomu pacjenta (badanie OAK; data odcięcia 07.07.2016).

### 3.11. Estymator Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS)

Tabela 44. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w badaniu OAK – estymator Kaplana-Meiera.

Miesiąc	PFS: atezolizumab	Miesiąc	PFS: docetaksel
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█







Miesiąc	PFS: atezolizumab	Miesiąc	PFS: docetaksel
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■





Miesiąc	PFS: atezolizumab	Miesiąc	PFS: docetaksel
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██
█	█	██	██

Tabela przedstawia estymatory udostępnione wraz z modelem globalnym, wyznaczone w oparciu o dane z poziomu pacjenta (data odcięcia 07.07.2016).

### 3.12. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redakcja naukowa</li> <li>• bieżące konsultacje</li> <li>• projekt metodologiczny</li> <li>• ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• założenia analizy</li> <li>• bieżące konsultacje</li> <li>• ocena jakości raportu</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• założenia analizy</li> <li>• analiza kosztów</li> <li>• modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich</li> <li>• przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li> <li>• przegląd systematyczny użyteczności</li> <li>• walidacja modelu</li> <li>• przeprowadzenie obliczeń</li> <li>• korekta i formatowanie tekstu</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przegląd analiz ekonomicznych</li> <li>• przeprowadzenie obliczeń</li> <li>• korekta i formatowanie tekstu</li> </ul>

### 3.13. Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	17
Tabela 2. Charakterystyka demograficzna wejściowego pacjenta w modelu.....	25
Tabela 3. Zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3., które miały miejsce w trakcie terapii atezolizumabem albo docetakselem. ....	26
Tabela 4. Wartości hazardów względnych wyznaczonych dla modelu częściami wykładniczego (piecewise exponential). ....	32
Tabela 5. Wartości parametrów funkcji przeżycia bez progresji (PFS) dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla atezolizumabu i docetakselu.....	33
Tabela 6. Wartości parametrów funkcji przeżycia całkowitego (OS) dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla atezolizumabu i docetakselu.....	38
Tabela 7. Odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku w zależności od funkcji przeżycia.....	45
<i>Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce (GUS 2016). ....</i>	<i>45</i>
Tabela 9. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu co najmniej 3., uwzględnionych w modelu.....	47
Tabela 10. Koszty jednostkowe atezolizumabu i docetakselu. ....	48
Tabela 11. Koszty jednostkowe podania leków: atezolizumab, docetaksel.....	50
Tabela 12. Zestawienie badań przy kwalifikacji do leczenia oraz badania w ramach monitorowania skuteczności: atezolizumab i aktualne programy lekowe leczenia raka płuca. ....	52
Tabela 13. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem i docetakselem. ....	54
Tabela 14. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem. ....	55
Tabela 15. Koszty opieki w stanie terminalnym.....	56
Tabela 16. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczności z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia. ....	58
Tabela 17. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia. ....	59
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności związanych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.....	61
Tabela 19. Wyniki przeglądu systematycznego: użyteczności EQ-5D w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, 2. linia leczenia.....	64
Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego: użyteczności EQ-5D w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, zróżnicowane linie leczenia.....	65

Tabela 21. Model regresji wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013 oraz użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu, odpowiadające populacji z badania OAK.....	66
Tabela 22. Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; wyniki przeglądu systematycznego Brown 2017.....	66
Tabela 23. Zmiana użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; wartości wykorzystane w modelu.....	69
Tabela 24. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania atezolizumabu w terapii chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca....	72
Tabela 25. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu oraz wartości i założenia przyjęte w analizie – zestawienie.....	74
Tabela 26. Zestawienie wyników zdrowotnych oraz kosztów porównywanych strategii leczenia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii: atezolizumab i docetaksel w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; wartości zdyskontowane.....	79
Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej: atezolizumab vs docetaksel, analiza podstawowa, warianty z RSS i bez RSS. ....	81
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS i bez RSS. ....	83
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, atezolizumab vs docetaksel, warianty z RSS i bez RSS. ....	90
Tabela 30. Wyniki analizy progowej: koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla którego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności, warianty z RSS i bez RSS. ....	93
Tabela 31. Częstości schematów stosowanych po zakończeniu terapii atezolizumabem i docetakselem; wyniki badania OAK. ....	110
Tabela 32. Radioterapia: liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015. ....	111
Tabela 33. Oszacowanie kosztu leczenia aktywnego po progresji w trakcie leczenia atezolizumabem i docetakselem. ....	112
Tabela 34. Oszacowanie kosztu jednostkowego: docetaksel.....	113
Tabela 35. Parametry funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby. ....	114
Tabela 36. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	115
Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla atezolizumabu – Pubmed.....	118
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla atezolizumabu – Cochrane Library....	118
Tabela 39. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.....	120
Tabela 40. Analiza ekonomiczna przedstawione w rekomendacjach zagranicznych. ....	121

Tabela 41. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016.....	123
Tabela 42. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce z okresu 01.2016-09.2017.....	124
Tabela 43. Prawdopodobieństwo oraz hazardy skumulowane przeżycia bez progresji (PFS)w badaniu OAK – estymator Kaplana-Meiera.....	125
Tabela 44. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w badaniu OAK – estymator Kaplana-Meiera.....	130

### 3.14. Spis wykresów

Wykres 1. Struktura modelu z wyróżnieniem stanów modelu. ....	22
Wykres 2. Ogólny schemat wyznaczania odsetka pacjentów znajdujących się w stanie modelu.....	23
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji (PFS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.....	27
Wykres 4. Zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia bez progresji (PFS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016. ....	29
Wykres 5. Hazardy skumulowane z analizy przeżycia bez progresji (badanie OAK) oraz liniowe dopasowania do hazardów dla atezolizumabu i docetakselu.....	31
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji (PFS) oraz model częściami wykładniczy. ....	32
Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla docetakselu.....	34
Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla atezolizumabu. ....	34
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (OS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016.....	35
Wykres 10. Zlogarytmowane hazardy skumulowane dla przeżycia całkowitego (OS); badanie OAK, data odcięcia 07.07.2016. ....	37
Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego (OS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla docetakselu.....	39
Wykres 12. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) oraz dopasowane funkcje parametryczne dla atezolizumabu. ....	39
Wykres 13. Struktura algorytmu wyznaczania funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby. ....	42
Wykres 14. Prognoza przeżycia całkowitego (OS) poza horyzont obserwacji z badania OAK, z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji choroby. ....	44
Wykres 15. Zależność pomiędzy użytecznością (EQ-5D) i czasem jaki pozostał do zgonu; badanie OAK. ....	58
Wykres 16. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych użyteczności u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	62
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji przedstawiających wyniki badań pierwotnych użyteczności u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	63
Wykres 18. Diagram Tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS. ....	86
Wykres 19. Diagram Tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS. ....	87
Wykres 20. Krzywa akceptowalności, atezolizumab vs docetaksel, wariant z RSS. ....	91

Wykres 21. Krzywa akceptowalności, atezolizumab vs docetaksel, wariant bez RSS .....	91
Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , atezolizumab vs docetaksel, wariant z RSS.....	92
Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , atezolizumab vs docetaksel, wariant bez RSS.....	92
Wykres 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla atezolizumabu. ....	119