

Analiza Ekonomiczna

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lutego 2022 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja	17
2.3 Komparatory	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	23
3.1 Cel.....	23
3.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	23
3.3 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
3.4 Źródła danych wtórnych	24
3.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	25
3.6 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	31
4 Metodyka analizy ekonomicznej	34
4.1 Strategia analityczna.....	34
4.2 Technika analityczna.....	35
4.3 Perspektywa analizy.....	36
4.4 Horyzont czasowy	36
4.5 Długość cyklu modelu	37
4.6 Dyskontowanie	37
4.7 Struktura modelu ekonomicznego (CUA)	37
4.8 Parametry kliniczne modelu CUA.....	39
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	39
4.8.2 Analiza przeżycia	40
4.8.2.1 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)	40

4.8.2.2	Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)	42
4.8.2.3	Krzywa czasu trwania leczenia (ToT).....	44
4.8.3	Częstość zdarzeń niepożądanych	47
4.9	Użyteczności stanów zdrowia	48
4.9.1	Przegląd systematyczny użyteczności	48
4.9.2	Użyteczności przyjęte w modelu	58
4.10	Analiza kosztów (model CUA)	59
4.10.1	Koszty ocenianych interwencji.....	59
4.10.2	Koszty podania leków.....	62
4.10.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii.....	63
4.10.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	65
4.10.5	Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby.....	66
4.10.6	Koszty opieki podtrzymującej w stanach zdrowotnych.....	68
4.10.7	Koszty opieki końca życia	70
4.11	Walidacja modelu CUA	70
4.11.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	70
4.11.2	Walidacja konwergencji	71
4.11.3	Walidacja zewnętrzna	71
4.12	Zestawienie parametrów modelu CUA.....	73
4.12.1	Analiza podstawowa	73
4.12.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	75
4.12.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	78
5	Metodyka CMA: ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH	79
5.1	Analiza kosztów PEMBRO+CTH	79
5.1.1	Cena jednostkowa pembrolizumabu.....	79
5.1.2	Dawkowanie pembrolizumabu.....	81
5.1.3	Koszty chemioterapii.....	82
5.1.4	Czas trwania leczenia	82
5.1.5	Koszty podania leków	83
5.1.6	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	83
5.1.7	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	83
5.1.8	Pozostałe koszty	83
5.2	Zestawienie zbiorcze parametrów CMA	84

6	Wyniki analizy użyteczności kosztów (CUA): ATEZO+nab-P vs CTH	86
6.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	86
6.2	Wyniki analizy podstawowej.....	88
6.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	88
6.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	89
6.3	Wyniki analizy progowej.....	89
6.4	Analiza wrażliwości	90
6.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	90
6.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	91
6.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	95
6.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	98
6.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	98
6.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	100
7	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA): ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH	102
7.1	Wyniki – wariant podstawowy CMA	102
7.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	102
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	103
7.2	Wyniki – analiza progowa CMA	104
7.3	Wyniki – analiza wrażliwości CMA	105
7.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	106
7.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	107
8	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.....	108
9	Ograniczenia analizy.....	110
10	Dyskusja	112
11	Wnioski końcowe	114
12	Załączniki.....	115
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	115
12.2	Proponowany program lekowy	116
12.3	Ceny jednostkowe substancji czynnych z katalogu chemioterapii	121
12.4	Koszty alternatywnych schematów CTH (analiza wrażliwości)	121
12.5	Estymator Kapłana-Meiera czasu trwania leczenia	123
12.6	Umieralność w populacji ogólnej.....	127
12.7	Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej.....	128

Spis Tabel	130
Spis Wykresów	132
Piśmiennictwo.....	133

Wykaz skrótów

AC	Doksorubicyna + cyklofosfamid
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	Atezolizumab
ATEZO+nab-P	Schemat leczenia skojarzonego z zastosowaniem atezolizumabu i nab-paklitakselu
AW	Analiza wrażliwości
Beva	Bewacyzumab
BSA	Średnia powierzchnia ciała
Cape	Kapecytabina
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług
CPS	Łączny wynik pozytywny (z ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CTH	Chemioterapia
CTX	Cyklofosfamid
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>Cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
DOX	Doksorubicyna
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERG	Niezależna komisja oceniająca (z ang. <i>Evidence Review Group</i>);
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	komórki immunologiczne naciekające guz (z ang. <i>immune cells</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IHC	immunohistochemia (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i>)
LY	Zyskane lata
LYG	Dodatkowe lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nab-P	Monoterapia nab-paklitakselem
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBO	Placebo
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>Prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Progresja choroby
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
PXL	Paklitaxel
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)

SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TK	tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i>).
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy
TTOT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>time to off treatment</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C 50)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Tecentriq 2022*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowiły dorosłe chore z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, wcześniej nieleczone, z obecnością ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również z populacją badania klinicznego III fazy *IMpassion130*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem (schemat ATEZO+nab-P). Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto standardową chemioterapię (CTH).

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

Analizę ekonomiczną dla porównania ze standardową chemioterapią przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia atezolizumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMpassion130*, jedynej próby klinicznej dla wnioskowanej interwencji włączonej do analizy efektywności klinicznej leku Tecentriq (*AKL Tecentriq 2022*).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycz-

nych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) z badania *Impassion130*. Testowano dopasowanie najważniejszych modeli wykorzystywanych standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gomperta, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej wykorzystano model log-logistyczny dla krzywych OS i PFS. Wybór podstawowych modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych. Dopasowano odrębne krzywe dla ocenianej interwencji i komparatora, w związku z dostępnymi dla obu interwencji danymi z badania *head-to-head*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 35 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział kosztów pacjenta w całkowitych wydatkach, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, a także comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o ilości i wartości refundacji substancji czynnych. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania atezolizumabu i chemioterapii (nab-paklitakselu w skojarzeniu z ATEZO oraz klasycznego paklitakselu w monoterapii jako reprezentanta leków z grupy standardowej CTH), koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty chemioterapii w kolejnej linii leczenia, koszty leczenia podtrzymującego i opieki terminalnej.

Cenę zbytu netto produktu Tecentriq (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

Ponadto, w ramach dodatkowego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów atezolizumabu i pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią). Zasadność uwzględnienia immunoterapii pembrolizumabem jako komparatora wynika z niedawnej rejestracji produktu Keytruda we wskazaniu zbliżonym do ocenianego w analizie (leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami; *ChPL Keytruda*). Ze względu jednak na obecny brak refundacji tego leczenia w Polsce, analizę minimalizacji kosztów obu immunoterapii należy traktować w kategoriach porównania dodatkowego.

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań eko-

nomicznych dotyczących stosowania atezolizumabu we wskazaniu zaawansowanego raka piersi.

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

Wyniki analizy kosztów-żyteczności (ATEZO+nab-P vs CTH)

Wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia atezolizumabem i nab-paklitaksem zamiast standardową chemioterapią, wynosi [REDACTED]

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem atezolizumabu wynosi 0,68 QALY w przeliczeniu na jedną pacjentkę, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED]

Wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem zamiast standardowej chemioterapii, wynosi [REDACTED]

Dodatkowy koszt w przeliczeniu na jedną pacjentkę wynosi [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Tecentriq.

Analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości odnotowano umiarkowaną zmianę wartości ICUR (w zakresie od [REDACTED] w analizie z RSS) względem oszacowania podstawowego. Parametrami, które prowadziły do największych odchyleń wskaźnika ICUR były użyteczność przed progresją w ramieniu atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem oraz stopa dyskontowania efektów.

Zmiana wartości ICUR w analizie scenariuszy względem oszacowania podstawowego wyniosła od [REDACTED] (wariant z RSS). Z testowanych wariantów analizy, największym odchyleniem charakteryzowały się warianty z alternatywnymi krzywymi OS, czasu leczenia oraz scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania.

Ze względu na niewielki koszt CTH względem kosztów ocenianej interwencji, wartości ICUR w wariantach z alternatywnymi schematami chemioterapii nie różniły się znacząco od oszacowania podstawowego (zmiana maksymalnie o [REDACTED]).

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości dodatkowo potwierdziła stabilność wyników analizy. Punktowe oszacowanie ICUR było zbliżone do swojego deterministycznego odpowiednika. Przyjmując gotowość do zapłaty

za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu z nab-paklitakselem jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH)

Wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oszacowano na [REDACTED] (ATEZO+nab-P) i [REDACTED] (PEMBRO+CTH) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq w połączeniu z nab-paklitakselem jest [REDACTED] w porównaniu do skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią.

Wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oszacowano na [REDACTED] (ATEZO+nab-P) i [REDACTED] (PEMBRO+CTH) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq w połączeniu z nab-paklitakselem jest [REDACTED] w porównaniu do skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią. [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

[REDACTED]

Największą zmianę różnicy kosztów ocenianych terapii odnotowano w wariancie [REDACTED], natomiast najmniejszą różnicę kosztów odnotowano w wariancie z założeniem log-logistycznej krzywej czasu trwania immunoterapii.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozlanego, potrójnie ujemnego raka piersi

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla porównania z CTH wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie nie są refundowane w Polsce żadne nowoczesne technologie lekowe w rozważanym wskazaniu, w związku z czym refundacja leku Tecentriq stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne w tej grupie pacjentek. Obecnie w leczeniu pacjentek z zaawansowanym TNBC w warunkach polskich stosuje się wyłącznie schematy chemioterapeutyczne, pomimo ich niższej skuteczności w tym podtypie raka piersi (APD Tecentriq 2022).

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, z ang. *triple-negative breast cancer*), z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. *programmed death - ligand 1*) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *immune cells*) $\geq 1\%$, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Wnioskowane jest objęcie refundacją w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C 50)”. Zapisy programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 116).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia atezolizumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C 50)” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 12.2, str. 116). Wśród głównych wymagań kwalifikacyjnych należy wyróżnić między innymi:

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2 Oceniana interwencja

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, ocenianą interwencję stanowi terapia skojarzona z zastosowaniem atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq 840 mg) w skojarzeniu z nab-paklitakselem, lekiem z grupy taksoidów będącym specjalną formacją paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (produkt leczniczy Abraxane; obecnie brak generycznych odpowiedników). Produkt leczniczy Tecentriq 840 mg w skojarzeniu z nab-paklitakselem został zarejestrowany przez EMA we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej (*ChPL Tecentriq*). Skojarzenie ATEZO+nab-P stosowano w głównym badaniu RCT *IMpassion130*.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, atezolizumab będzie stosowany w programie w skojarzeniu z taksoidem, przy czym schemat dawkowania leków w programie będzie zgodny z ChPL, co w obecnej sytuacji ogranicza możliwość zastosowania produktu Tecentriq wyłącznie w połączeniu z nab-paklitakselem (*ChPL Tecentriq*).

W analizie podstawowej przyjęto schemat dawkowania atezolizumabu zgodny z badaniem *IMpassion130* (840 mg co 2 tygodnie), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dawkowanie produktu Tecentriq 840 mg dopuszczone w ChPL (1 680 mg, tj. 2 fiołki 840 mg co 4 tygodnie).

Niezależnie od schematu dawkowania atezolizumabu, nab-paklitaxel jest podawany w dawce 100 mg/m² pc w dniach 1., 8. i 15. w 28-dniowych cyklach.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2022*).

2.3 Komparatory

Za komparator (technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji) uznano **chemioterapię** jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W odnalezionych na etapie analizy problemu decyzyjnego wytycznych praktyki klinicznej rekomenduje się głównie stosowanie monoterapii schematami leków cytotoksycznych zawierających taksoidy lub antracykliny (*APD Tecentriq 2022*). W rejestracyjnym badaniu III fazy *IMpassion130*, komparatorem dla wnioskowanej interwencji stanowił nab-paklitaxel, lek z grupy taksoidów będący specjalną formacją paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Biorąc pod uwagę, nab-paklitaxel nie jest refundowany w Polsce we wskazaniu leczenia raka piersi (*MZ 20/12/2021*), a obie formacje paklitakselu (standardowa i nanocząsteczkowa) mają porównywalną skuteczność w leczeniu raka piersi (*AKL Tecentriq 2022*), w analizie kosztów w grupie komparatora (CTH) uwzględniono koszty klasycznego **paklitakselu**. Założenie to jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną (brak refundacji nab-paklitakselu oraz refundacja klasycznego paklitakselu w leczeniu raka piersi w Polsce). Ponadto zważywszy, że atezolizumab stanowi terapię dodaną do chemioterapii, a koszty CTH są niewielkie w stosunku do refundacji ATEZO, przyjęcie kosztów klasycznego paklitakselu jako reprezentanta leków z grupy standardowej chemioterapii nie powinno istotnie wpływać na wydatki inkrementalne w analizie. W analizie wrażliwości uwzględniono inne schematy monoterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecane w polskich wytycznych PUO, jak również najczęściej stosowany w Polsce schemat wielolekowy (AC) zgodnie z niepublikowanymi wynikami badania syndykatowego przeprowadzonego w oparciu o dane z dzienników opisujących charakterystykę, przebieg choroby i leczenia 172 polskich pacjentek z TNBC (*IQVIA 2019*). Schematy CTH przyjęte w analizie podstawowej oraz w wariantach AW przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Schematy CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Analiza	Schemat CTH	Schemat dawkowania	Źródło / uzasadnienie	
Podstawowa	Paklitaksel (PXL) w monoterapii (schemat co 7 dni)	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Paklitaksel (PXL) w monoterapii (schemat 3x co 28 dni)	90 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	Alternatywny schemat, stosowany m.in. w badaniach RCT (<i>IMpassion 131, KEYNOTE-355</i>)	
	Doksorubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 7 dni)	20 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Doksorubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 21 dni)	60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Docetaksel w monoterapii	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Gemcytabina w monoterapii	1 000 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Epirubicyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	30 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Epirubicyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	90 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Cisplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
	Wrażliwości	Cisplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	75 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)
		Kapecytabina w monoterapii	1 250 mg/m ² p.o. 2x/dziennie, dni 1-14 co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)
		Karboplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	AUC2 i.v. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)
		Karboplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	AUC6 i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)
		Winorelbina i.v. w monoterapii	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dn	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)
Winorelbina p.o. w monoterapii		70 mg/m ² p.o. dzień 1. co 7 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>)	
Doksorubicyna + cyklofosfamid (AC)		DOX: 60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni CTX: 600 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	Wytyczne PUO (<i>Jassem 2020</i>); schemat wielolekowy najczęściej stosowany w Polsce wg badania <i>IQVIA 2019</i>	
Mieszany	Jednakowy udział (po 6,25%) powyższych schematów	Wariant z naliczaniem średnich kosztów poszczególnych schematów CTH		

Ze względu na brak możliwości wiarygodnego porównania pośredniego ATEZO+nab-P z innymi (niż nab-paklitaksel) schematami chemioterapii oraz wykazania różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi schematami CTH (co podkreślono również w rekomendacji *NICE 2020*), dla każdego ze schematów CTH

w modelu przyjęto jednakowe wyniki zdrowotne, na poziomie skuteczności monoterapii nab-paklitaksemem w badaniu *IMpassion130*. Założenie to jest również uzasadnione zbliżoną skutecznością obu formułacji paklitakselu (standardowej i nanocząsteczkowej) w leczeniu raka piersi (*AKL Tecentriq 2022*).

W ramach dodatkowego porównania wykonano ponadto analizę minimalizacji kosztów atezolizumabu i pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią). Zasadność uwzględnienia immunoterapii pembrolizumabem jako dodatkowego komparatora wynika z niedawnej rejestracji produktu Keytruda we wskazaniu zbliżonym do ocenianego w analizie (leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami; *ChPL Keytruda*). Mając jednak na uwadze, że data ewentualnego objęcia refundacją pembrolizumabu we wskazaniu TNBC jest nieznana i trudna do oszacowania (w momencie przygotowania niniejszej analizy do AOTMiT nie wpłynęło zlecenie dotyczące oceny pod kątem wniosku refundacyjnego), porównanie wnioskowanej technologii z immunoterapią należy traktować jako dodatkowe.

2.4 Efekty zdrowotne

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

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z badania RCT III fazy dla atezolizumabu (*IMpassion130*; główna publikacja *Schmid 2018*). Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczono – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) w dawce 1200 mg jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)” (MZ 20/12/2021). Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Aktualne warunki refundacji leku Tecentriq 1200 mg.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1 200 mg	05902768001167	19 389,24 zł	20 358,70 zł	20 358,70 zł	0 zł (bezpłatnie)

Ze względu na inny schemat dawkowania atezolizumabu w rozważanym wskazaniu klinicznym, wnioskowane jest objęcie refundacją nowej prezentacji leku Tecentriq, zawierającej 840 mg substancji czynnej i odpowiadającej dawkowaniu zgodnemu z ChPL w leczeniu zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi

[Redacted content]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq 840 mg podsumowano w poniższej tabeli.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq 840 mg (atezolizumab).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	atezolizumab
Dawka	840 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	████████████████████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	████████████████████
Cena hurtowa ³⁾	████████████████████
Grupa limitowa ⁴⁾	████████████████████
Podstawa limitu	██
PDD ⁵⁾	60 mg (= 840 mg/14 dni)
Liczba PDD w opakowaniu	14
Cena hurtowa / PDD	████████████████████
Wysokość limitu finansowania	████████████████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	██████
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	██████
	████████████████████ ████████████████████
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ W ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej atezolizumab.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie zgodne z wnioskowanymi programem lekowym i *ChPL Tecentriq*.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 10, str.112).

3.1 Cel

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

3.2 Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjentki z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1, w pierwszej linii leczenia systemowego,
- Interwencja: atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem,
- 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, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

3.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 02.02.2022 r., zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('atezolizumab' OR 'tecentriq') AND [embase]/lim	9 880
2	('cost' OR 'economic' OR 'qaly' OR 'pharmacoeconomic') AND [embase]/lim	1 009 787
3	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	513 738
4	triple AND negative AND [embase]/lim	43 699
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	33

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	atezolizumab OR Tecentriq	2 071
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 403 696
3	“breast cancer”	312 185
4	triple AND negative	23 123
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	14

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Cochrane Library.

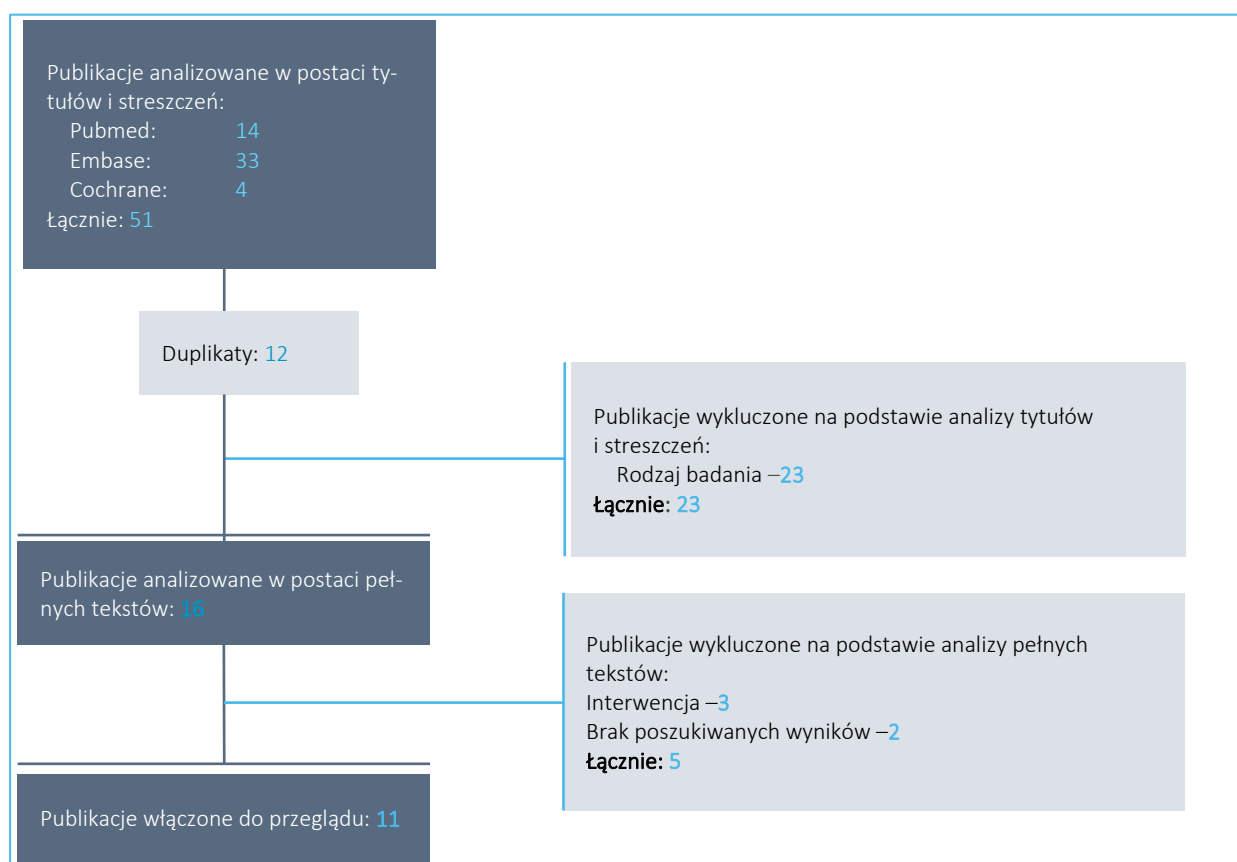
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	atezolizumab OR Tecentriq	1 082
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	77 105
3	breast cancer	41 127
4	triple AND negative	3 854
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

W wyniku przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano łącznie 51 publikacji, które zostały poddane analizie.

3.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 51 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Tecentriq



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 pełnych publikacji oraz 3 abstrakty konferencyjne, spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem w leczeniu chorych na zaawansowanego lub rozsiańego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki włączonych badań.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Chisaki 2021</i>	Japonia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Japonia, koszty w ¥ ▪ Horyzont: 3 lata ▪ Dyskontowanie: 2% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o analizy <i>Lloyd 2006</i> i <i>Launois 1996</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: 15 000 000 ¥/QALY 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 30 208 143 ¥/QALY</u></p> <p>16 463 174 ¥/LY</p> <p>ΔQALY: 0,30</p> <p>ΔLY: 0,55</p> <p>Δkoszty: 9 013 980 ¥</p>
<i>Gherardi 2019</i>	Francja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego, nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Francja, koszty w € ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 4% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> oraz dane z metaanalizy sieciowej¹ ▪ Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs PXL, ATEZO + nab-P vs Beva+PXL, ATEZO + nab-P vs Cape+PXL	<p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 88 358 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,852</p> <p>Δkoszty: 79 813 €</p> <p>ATEZO + nab-P vs Beva+PXL</p> <p><u>ICER: zdominowany (rozszerzona dominacja)</u></p> <p>ATEZO + nab-P vs Cape+PXL</p> <p><u>ICER: bd.</u></p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Giuliani 2021</i>	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego, nieoperacyjnego TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1) ▪ Sposób modelowania: brak modelowania (efekty przyjęte na poziomie median OS z badania <i>IMpassion130</i>; koszty² oszacowane w oparciu o mediany czasu leczenia) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: bd. ▪ Horyzont: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 2 485 €/miesiąc życia</u></p> <p>Δkoszty: 17 398 €</p>
<i>Kolbin 2019</i>	Rosja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Rosja, koszty w € ▪ Horyzont: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: bd. ▪ Próg opłacalności: 27 341 € 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<u>ICER: 8 155 €/miesiąc życia</u>
<i>Li 2020</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore z TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ ▪ Horyzont: 10-letni ▪ Dyskontowanie: 3% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie : <i>IMpassion130</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> oraz analizy <i>Lloyd 2006</i> i <i>Attard 2016</i> ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY (w poszerzonej analizie 500 00 \$/QALY) 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 361 218 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,43</p> <p>ΔLY: 0,69</p> <p>Δkoszty: 153 902 \$</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Liu 2021</i>	Chiny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego, nieoperacyjnego TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1) ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Chiny, koszty w \$ ▪ Horyzont: 10 lat ▪ Dyskontowanie: 3% rocznie ▪ Użyteczności: Chińska baza danych przetargowych (<i>Chinese Drug Bidding Database</i>) oraz publikacje <i>Paracha 2016</i> i <i>Mistry 2018</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: 31 316 \$/QALY 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 118 146 \$/QALY,</u> 72 475 \$/LY</p> <p>ΔQALY: 0,78* ΔLY: 1,27* Δkoszty: 91 681 \$*</p>
<i>Phua 2020</i>	Singapur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego, nieleczonego wcześniej TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Singapur, perspektywa w S\$ ▪ Horyzont: 5 lat ▪ Dyskontowanie: 3% rocznie ▪ Użyteczności: analiza <i>Lloyd 2006</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: brak³ 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 324 550 S\$/QALY,</u> 183 965 S\$/LY</p> <p>ΔQALY: 0,361 ΔLY: 0,636 Δkoszty: 117 060 S\$</p>
<i>Pichler 2021</i>	Austria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: podgrupa chorych na przerzutowego TNBC z ekspresją PD-L1⁴ ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Austria, koszty w € ▪ Horyzont: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o analizę <i>Lloyd 2006</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: 100 000 €/QALY 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 143 853 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,33 Δkoszty: 47 040 €</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Weng 2020	Chiny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego, nieoperacyjnego TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone (perspektywa płatnika publicznego), Chiny (perspektywa płatnika publicznego), koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o analizy <i>Lloyd 2006, Lloyd 2008, Shiomiwa 2017b, Newman 2012, Launois 1996</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p>ΔQALY: 0,78*</p> <p>ΔLY: 1,06*</p> <p>Perspektywa Stany Zjednoczone</p> <p><u>ICER: 229 359,88 \$/QALY</u></p> <p>169 847,95 \$/LY</p> <p>Δkoszty: 179 359,43 \$</p> <p>Perspektywa Chiny</p> <p><u>ICER: 72 971,88 \$/QALY</u></p> <p>54 037,89 \$/LY</p> <p>Δkoszty: 57 064,01 \$</p>
				<p>Populacja: chore na zaawansowanego TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1)</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA</p> <p>Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$</p> <p>Horyzont: 10 lat</p> <p>Dyskontowanie: 3% rocznie</p> <p>Użyteczności: w oparciu o analizy <i>Petitjean 2019, Zhang 2019, Lloyd 2006⁴, Mistry 2018, Durkee 2016</i></p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i></p> <p>Próg opłacalności: 200 000 \$/QALY</p>
Salans 2020	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego TNBC (podgrupa z ekspresją PD-L1) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ ▪ Horyzont: b.d. ▪ Dyskontowanie: b.d ▪ Użyteczności: w oparciu o literaturę ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 1 101 000 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,11</p> <p>Δkoszty: 120 800\$*</p>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

₺₺ dolar singapurski

- 1 nie odnaleziono informacji dotyczących badań wykorzystanych w metaanalizie sieciowej;
- 2 autorzy uwzględnili jedynie koszty lekowe;
- 3 Singapur nie posiada wyraźnie ustalonego progu opłacalności, ponieważ decyzje o refundacji technologii medycznych dyktowane są wieloma czynnikami poza opłacalnością (np. efektywność terapii, niezaspokojone potrzeby, wpływ na budżet); w związku z tym autorzy oszacowali krzywą akceptowalności kosztów, aby ocenić prawdopodobieństwo opłacalności terapii w zakresie różnych progów opłacalności;
- 4 autorzy przeprowadzili analizę kosztów-efektywności dla immunoterapii stosowanych w leczeniu przerzutowych guzów litych, w oparciu o skalę korzyści klinicznych ESMO-MCBS (z ang. *European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale*); na potrzeby analizy zaprezentowano wyniki wyszczególnione dla chorych na przerzutowego TNBC z ekspresją PD-L1, u których oceniano efektywność i koszty terapii skojarzonej atezolizumabem i nab-paklitakselem w porównaniu do nab-paklitakselu stosowanego w monoterapii;

Każdy z odnalezionych dokumentów przedstawiał analizę kosztów-efektywności (w większości analiz wykonano równoległe CUA dla zyskanych QALY oraz CEA dla zyskanych lat życia). Oceny zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego Japonii (*Chisaki 2021*), Francji (*Gherardi 2019*), Rosji (*Kolbin 2019*), Stanów Zjednoczonych (*Li 2020, Weng 2020, Wu 2020, Salans 2020*), Chin (*Liu 2021, Weng 2020*), Singapuru (*Phua 2020*) oraz Austrii (*Pichler 2021*).

W analizie *Gherardi 2019* oraz *Weng 2020* ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W *Li 2020, Liu 2021* i *Wu 2020* analiza została przeprowadzona w horyzoncie 10-letnim, natomiast w ocenach *Chisaki 2021* i *Phua 2020* przyjęto krótszy horyzont czasowy (3 i 5 lat). W przypadku pozostałych dokumentów nie odnaleziono informacji ad. przyjętego horyzontu czasowego.

W każdej z analiz odnaleziono wyniki dla populacji chorych na zaawansowanego TNBC z ekspresją PD-L1. W analizach *Giuliani 2021, Li 2020, Liu 2021, Pichler 2021, Weng 2020* i *Wu 2020* wyniki dla pacjentek z ekspresją PD-L1 przedstawiono jako analizę w podgrupie wśród szerszej populacji badanych (chore na TNBC lub pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami guzów litych) – na potrzeby niniejszego raportu w tabeli powyżej przedstawiono jedynie wyniki w populacji docelowej analizy.

W analizie *Gherardi 2019* autorzy dokonali porównania efektywności ekonomicznej leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem w zestawieniu z wieloma komparatorami: paklitakselem oraz terapiami skojarzonymi bewacyzumab+paklitaksel i kapecytabiną+paklitaksel. W pozostałych analizach porównywano atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem z monoterapią nab-paklitakselem.

Model przedstawiony w analizach *Chisaki 2021, Kolbin 2019, Li 2020, Weng 2020, Wu 2020* oraz *Salans 2020* miał strukturę modelu Markowa, natomiast w *Gherardi 2019, Liu 2021, Phua 2020, Pichler 2021* zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). W obu typach modeli wyróżniano trzy stany: przeżycie wolne od progresji choroby, progresję choroby oraz zgon chorego.

W publikacji *Giuliani 2021* nie zastosowano modelowania – efekty przyjęto na poziomie median przeżycia całkowitego chorych z badania *IMpassion130*, natomiast koszty oszacowano w oparciu o mediany czasu leczenia.

We wszystkich odnalezionych analizach terapia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest droższa, ale i skuteczniejsza w porównaniu do leczenia komparatorem – uzyskane dodatkowe QALY wynosiło od 0,30 do 0,852.

3.6 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Tecentriq w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1, w pierwszej linii leczenia systemowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2022*):

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA zidentyfikowano 6 raportów HTA, oceniających efektywność terapii atezolizumabem w leczeniu chorych na TNBC. Jeden z raportów (*IQWiG 2019*) odrzucono na etapie analizy pełnych tekstów ze względu na brak poszukiwanych wyników. Informacje dotyczące raportów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
SMC 2020	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Szkocja, koszty w £ ▪ Horyzont: 15 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs PXL ¹	<p>Wyniki w oparciu o porównanie pośrednie¹</p> <p><u>ICER: 28 187 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 1,070</p> <p>Wyniki w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i>¹</p> <p><u>ICER: 34 132 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,636</p>
				<p>Ocena wyjściowa wnioskodawcy</p> <p>ATEZO + nab-P vs P</p> <p><u>ICER: 51 145 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 1,05</p> <p>ATEZO + nab-P vs DOC</p> <p><u>ICER: 63 859 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,97</p> <p>Ocena poprawiona wnioskodawcy (po uwagach ERG)</p> <p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 63 347 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,83</p> <p>ATEZO + nab-P vs DOC</p> <p><u>ICER: 70 217 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,88</p> <p>Ocena ERG – scenariusz alternatywny²</p> <p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 85 306 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,636</p> <p>ATEZO + nab-P vs DOC</p> <p><u>ICER: 98 506 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,636</p>
NICE 2019	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ ▪ Horyzont: 15 lat ▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 £/QALY 	ATEZO + nab-P vs PXL ATEZO + nab-P vs DOC	<p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 63 347 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,83</p> <p>ATEZO + nab-P vs DOC</p> <p><u>ICER: 70 217 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,88</p> <p>Ocena ERG – scenariusz alternatywny²</p> <p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 85 306 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,636</p> <p>ATEZO + nab-P vs DOC</p> <p><u>ICER: 98 506 £/QALY</u></p> <p>ΔLY: 0,636</p>
HAS 2020	Francja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Francja, koszty w € ▪ Horyzont: 10 lat ▪ Dyskontowanie: 4% rocznie ▪ Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> 	ATEZO + nab-P vs PXL ATEZO + nab-P vs Cape ATEZO + nab-P vs Beva+PXL	<p>ATEZO + nab-P vs PXL³</p> <p><u>ICER: 113 353 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,553</p> <p>Δkoszty: 62 684 €</p>

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
		<ul style="list-style-type: none"> Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> i analizy przeprowadzone w oparciu o dane z francuskiej bazy danych <i>ESME</i> oraz w oparciu o dane z amerykańskiej bazy danych <i>FLATIRON (Luhn 2018)</i> Próg opłacalności: bd. 		
<i>PBAC 2020</i>	Australia	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 Sposób modelowania: PSM Typ analizy: CUA Perspektywa: Australia, koszty w \$ Horyzont: 10 lat Dyskontowanie: bd. Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs nab-P	<p><u>ICER: 55 000-75 000 \$/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,406</p>
		<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chore na zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego TNBC z ekspresją PD-L1 Sposób modelowania: PSM Typ analizy: CUA Perspektywa: Irlandia, koszty w € Horyzont: 35 lat Dyskontowanie: 4% rocznie Użyteczności: w oparciu o badanie <i>IMpassion130</i> Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpassion130</i> Próg opłacalności: bd. 	ATEZO + nab-P vs PXL ATEZO + nab-P vs Cape	<p>Ocena wnioskodawcy (z poprawkami błędów przez komisję NCPE)</p> <p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 267 419 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,362</p> <p>Δkoszty: 96 934 €</p> <p>ATEZO + nab-P vs Cape</p> <p><u>ICER: 217 581 €/QALY</u></p> <p>ΔQALY: 0,532</p> <p>Δkoszty: 115 665 €</p> <p>Ocena komisji NCPE</p> <p>ATEZO + nab-P vs PXL</p> <p><u>ICER: 313 412 €/QALY</u></p> <p>ATEZO + nab-P vs Cape</p> <p><u>ICER: 243 096 €/QALY</u></p>

- wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej w dwóch wariantach: 1) porównania pośredniego ATEZO + nab-P vs PXL w oparciu o dane z badań *IMpassion130*, *MERIDIAN* i *E2100*; 2) wariantcie alternatywnym, w którym przyjęto, że wyniki efektywności paklitakselu są tożsame z wynikami uzyskanymi dla nab-paklitakselu stosowanego w monoterapii w badaniu *IMpassion130*;
- ERG w ramach oceny przeprowadziła oszacowanie dla scenariuszy alternatywnych; w scenariuszu przedstawionym w tabeli wprowadzono 2 zmiany w ocenie wyjściowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę: 1) modelowanie PXL i DOC z wykorzystaniem danych OS, PFS i TTOT z ramienia leczenia np. w badaniu *IMpassion130*; 2) rosnące koszty opieki zdrowotnej w stanach PFS i PD;
- w ramach analizy przeprowadzono ocenę efektywności ekonomicznej terapii skojarzonej atezolizumabem i nab-paklitakselem w porównaniu z kapecytabiną, paklitakselem oraz leczeniem skojarzonym bewacyzumabem i paklitakselem, jednak w wynikach analizy podano jedynie ICER względem najbardziej opłacalnego komparatora (paklitakselu);

W każdej z włączonych analiz autorzy dokonali porównania efektywności ekonomicznej leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem w zestawieniu z paklitakselem. Dodatkowo przeprowadzono porównanie ATEZO + nab-P z docetakselem (*NICE 2019*), kapecytabiną (*HAS 2020*, *NCPE 2020*)

oraz terapią skojarzoną bewacyzumabem i paklitakselem (*HAS 2020*). W każdym z raportów model miał strukturę przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*) z wyróżnionymi trzema stanami: przeżycie wolne od progresji choroby, progresję choroby oraz zgon chorego.

W każdym z raportów odnaleziono informacje dotyczące inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztów. Wyjątek stanowiła analiza *PBAC 2020*, gdzie autorzy podali jedynie zakres ICER (szczegółowe dane kosztowe pozostawiono niejawnie).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Tecentriq 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania połączenia atezolizumabu z paklitakselem oraz monoterapii paklitakselem (*AKL Tecentriq 2022*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

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

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną wnioskowanej technologii względem standardowej chemioterapii przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem) oraz technologii opcjonalnej, z wyszczególnieniem:

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentek.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Tecentriq 840 mg, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z

dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

W badaniu rejestracyjnym III fazy *IMpassion130* wykazano wyższość ocenianej interwencji nad monoterapią z zastosowaniem nab-paklitakselu, tj. strategii obecnie nierefundowanej w warunkach polskich. Jako że analiza kliniczna nie zawiera wyników badania RCT wykazującego przewagę wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, tj. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w analizie przeprowadzono ponadto obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

Jak wspomniano w rozdziale 2.3, w ramach dodatkowego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów ATEZO+nab-P z immunoterapią pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO+CTH). Metodę analizy CMA przedstawiono w rozdziale 5.

4.3 Perspektywa analizy

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

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii zaawansowanego raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni 35 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *IMpassion130*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjentki w grupie z ekspresją PD-L1 rozpoczynającej leczenie to 53,9 lat, oznacza to, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentek w modelu jest w wieku średnio 88,9 lat.

4.5 Długość cyklu modelu

35-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni. Przyjęta długość cyklu pozwala na dokładne zamodelowanie cyklu leczenia atezolizumabem, trwającego 28 dni, w którym następują dwa podania leku, a także 3 wlewy nab-paklitakselu.

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

4.6 Dyskontowanie

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

4.7 Struktura modelu ekonomicznego (CUA)

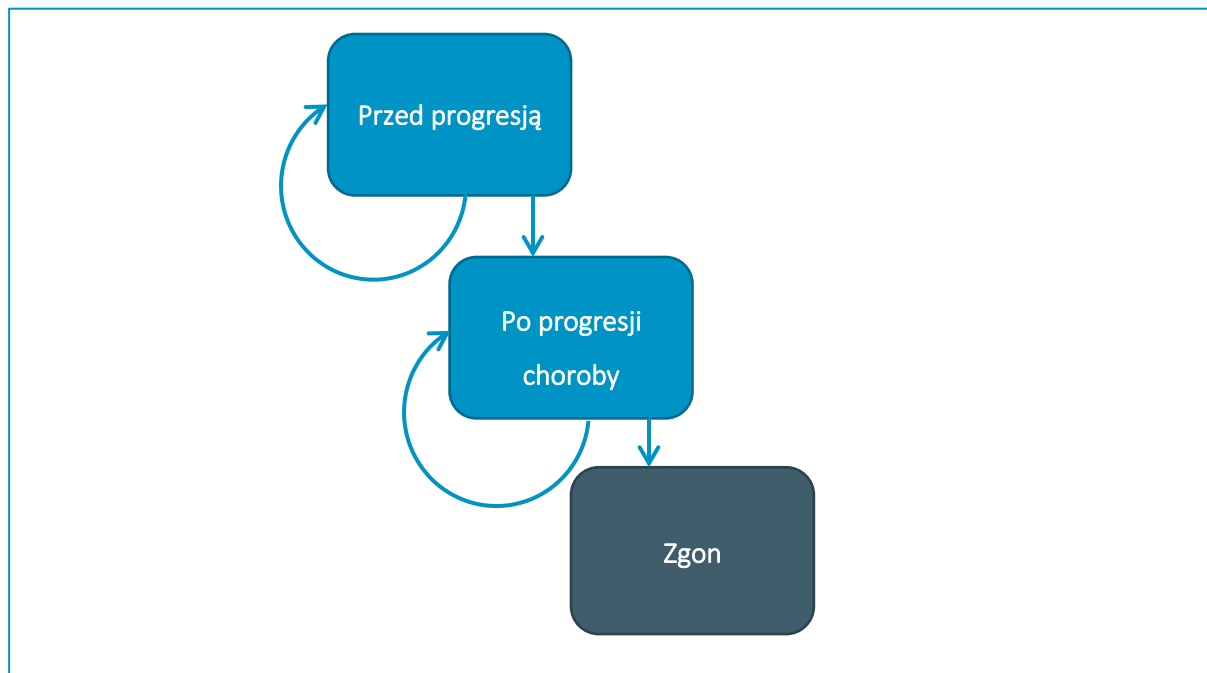
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



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

- Odsetek pacjentek w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentek w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- Wreszcie odsetek pacjentek znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego ($1-OS$) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentek pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu trwania leczenia (ToT, z ang. *Time on Treatment*) wyznaczoną w badaniu *IMpassion130* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont modelu.

4.8 Parametry kliniczne modelu CUA

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

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *Overall Survival*),
- Czas trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej atezolizumabu pochodziły z badania RCT III fazy *IMpassion130* (główna publikacja: *Schmid 2018*). W badaniu wydzielono kohortę pacjentek z ekspresją PD-L1. W analizie wykorzystano dane dotyczące tej kohorty, w związku z jej zgodnością z wnioskowanym wskazaniem oraz proponowanymi zapisami programu lekowego (szczegóły przedstawiono w kolejnym Rozdziale 4.8.1, str. 39).

Oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji, jak i przyjętego w analizie komparatora, dokonano na podstawie badania *IMpassion130*, co znacząco ogranicza niepewności związane z określeniem inkrementalnych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji. Jak wspomniano w rozdziale 2.3, ze względu na brak możliwości wiarygodnego porównania pośredniego ATEZO+nab-P z innymi (niż nab-paklitaksel) schematami chemioterapii oraz wykazania różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi schematami CTH (co podkreślono również w rekomendacji *NICE 2020*), dla każdego ze schematów CTH w modelu przyjęto jednakowe wyniki zdrowotne, na poziomie skuteczności monoterapii nab-paklitaksel w badaniu *IMpassion130*. Założenie to jest również uzasadnione zbliżoną skutecznością obu formułacji paklitakselu (standardowej i nanocząsteczkowej) w leczeniu raka piersi (*AKL Tecentriq 2022*).

4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

W badaniu *IMpassion130* dokonano stratyfikacji pacjentek ze względu na ekspresję PD-L1. Z 952 pacjentek włączonych do badania, u 369 zdiagnozowano występowanie ekspresji PD-L1 (*Schmid 2018*). W analizie wykorzystano informacje dotyczące skuteczności porównywanych interwencji właśnie z tej podgrupy, jako, że jest ona zgodna z rozważanym problemem zdrowotnym.

Charakterystyki wyjściowe wykorzystywane w modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta (IPD, z ang. *Individual Patient Data*) z polskich ośrodków biorących udział w badaniu *IMpassion130* (dane te są dostępne w załączonym arkuszu w programie Microsoft Excel®). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	██████
Odsetek mężczyzn	██
Średnia masa ciała	██████
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████

Źródło: Dane z poziomu pacjenta z polskich ośrodków biorących udział w badaniu *IMpassion130*.

4.8.2 Analiza przeżycia

W ramach analizy przeżycia modelowano parametry kliniczne oceniane w badaniu *IMpassion130* jako punkty końcowe typu *time-to-event*, tj.:

- Czas przeżycia całkowitego (OS)
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
- Czas do zakończenia leczenia porównywanymi interwencjami (ToT).

Wykorzystano dane przeżycia pacjentów z badania *IMpassion130* z datą odcięcia danych 14 kwietnia 2020 r. (data odcięcia danych w końcowej analizie OS; *Emens 2021*). Do indywidualnych danych pacjentek dopasowano najczęściej wykorzystywane w ocenie HTA modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny i log-normalny, a także uogólniony gamma.

Na podstawie kryteriów dopasowania (kryteriów informacyjnych Akaike [AIC] i bayesowskiego [BIC]) oraz wizualnej inspekcji dopasowania krzywych do danych z badania wybrano najlepiej dopasowane modele, które wykorzystano w analizie podstawowej. Krzywe dopasowano odrębnie do obu ramion badania *IMpassion130*.

4.8.2.1 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)

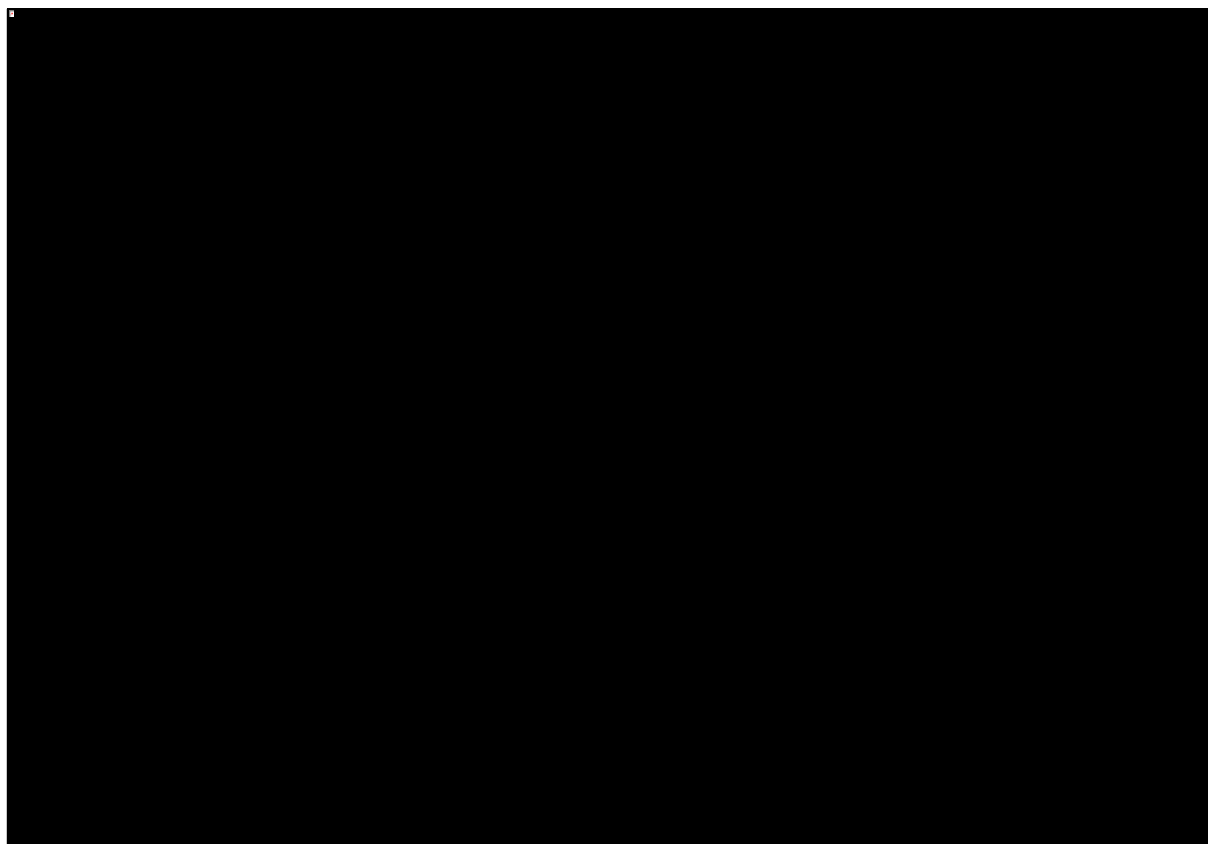
Tabela 10 przedstawia parametry oraz jakość dopasowania testowanych modeli parametrycznych dla krzywej czasu przeżycia całkowitego z badania dla atezolizumabu.

Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Ramię atezolizumab + nab-paklitaksel				
Uogólniony gamma	Mu	████		
	Sigma	████	████	████
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		
Ramię monoterapii nab-paklitaksel				
Uogólniony gamma	Mu	████		
	Sigma	████	████	████
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		

Na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać **krzywą log-logistyczną**, którą uznano za najlepiej dopasowaną na podstawie wartości obu kryteriów informacyjnych. Wykazała ona również dobre dopasowanie wizualnej do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu.

Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.



Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia z 2019 roku (*GUS 2020*); najnowsze dane dotyczące trwania życia (z 2020 r.) testowano jedynie w analizie wrażliwości uznając, że obserwowana nadumieralność spowodowana pandemią COVID-19 jest przejściowa. Tablice oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w Załączniku 12.3 (str. 121).

4.8.2.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

W następnym tabeli przedstawiono parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących czasu trwania PFS.

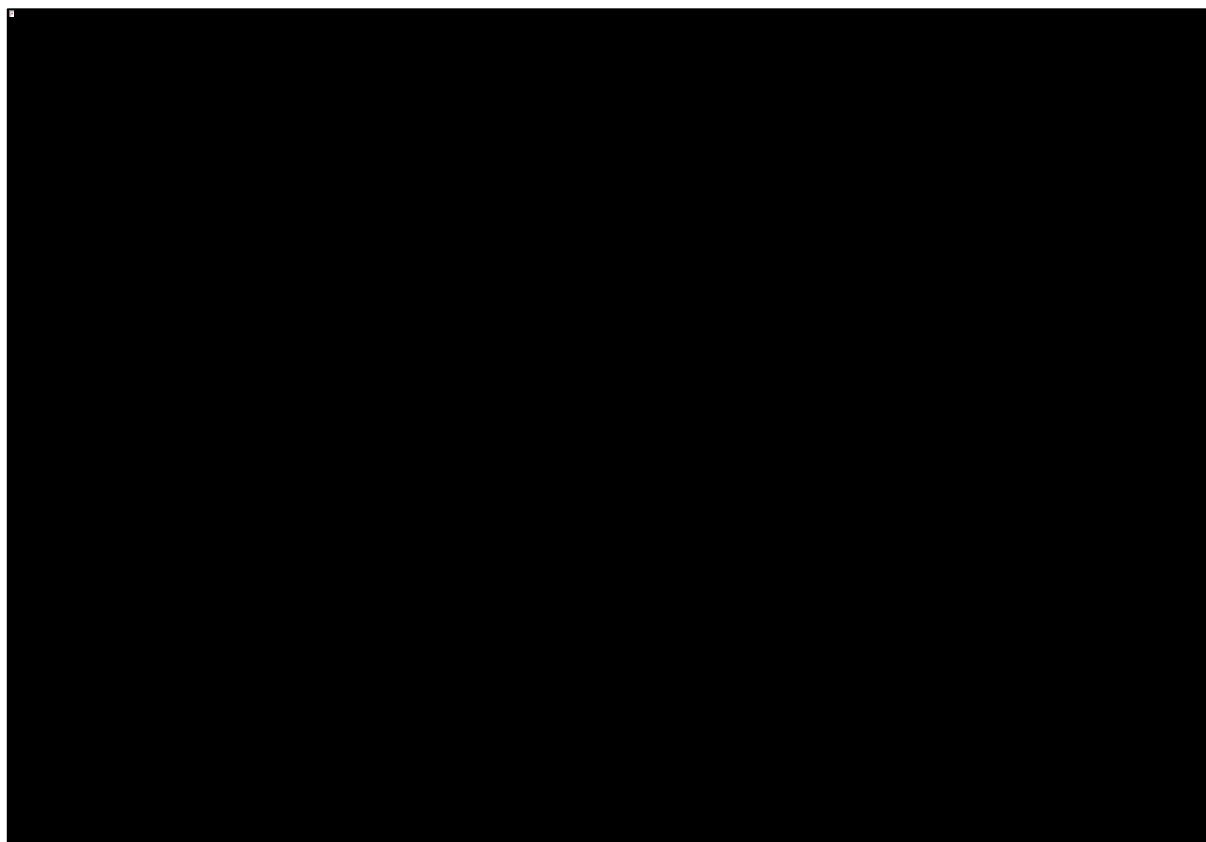
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Ramię atezolizumab + nab-paklitaksel				
Uogólniony gamma	Mu	■	■	■
	Sigma	■		

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		
Ramię monoterapii nab-paklitakselem				
Uogólniony gamma	Mu	████		
	Sigma	████	████	████
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████		
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		

Na potrzeby ekstrapolacji danych z badania wybrano **krzywą log-logistyczną**, która jest najlepiej dopasowanym modelem PFS w ramieniu ATEZO+nab-P oraz – wraz z krzywymi gamma i log-normalną – najlepiej dopasowanym modelem w ramieniu komparatora. Model log-logistyczny charakteryzuje się także dobrym wizualnym dopasowaniem do krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS w badaniu.

Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.



4.8.2.3 Krzywa czasu trwania leczenia (ToT)

Podobnie jak w przypadku OS oraz PFS, krzywe czasu trwania leczenia (ToT, z ang. *Time on Treatment*) wyznaczono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania *IMpassion130*.

Dopasowano trzy zestawy krzywych parametrycznych, dwa w ramieniu ocenianej interwencji (jedną krzywą modelującą czas leczenia atezolizumabem oraz drugą dla nab-paklitakselu) i jeden dla komparatora w badaniu czyli monoterapii nab-paklitakselem.

W Tabeli 12 przedstawiono parametry dopasowanych modeli parametrycznych wraz ze statystycznymi miarami dopasowania tych modeli do danych empirycznych z badania.

Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Ramię atezolizumab + nab-paklitaksel (Atezolizumab)				
Uogólniony gamma	Mu	████	████	████
	Sigma	████		

Tecentriq® (atezolizumab)

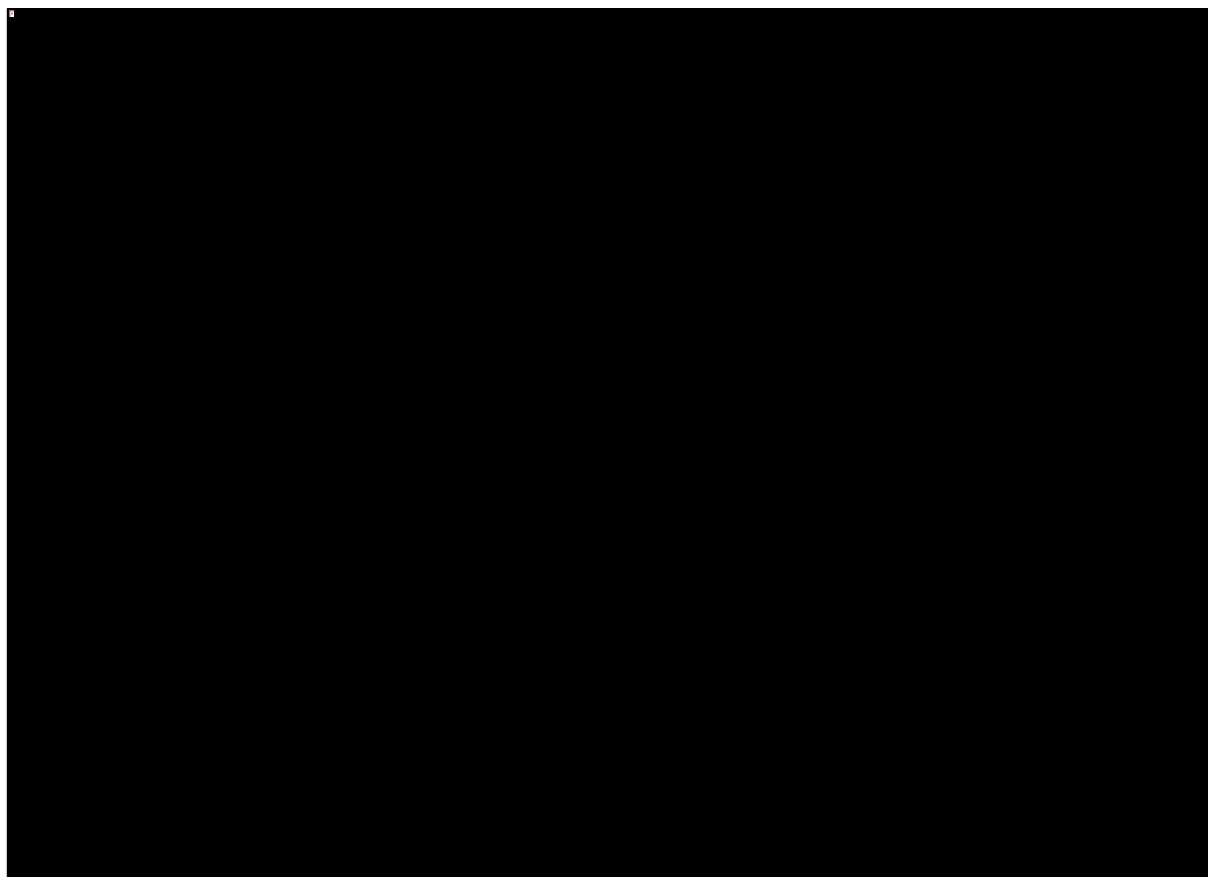
w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		
Ramię atezolizumab + nab-paklitaksel (Nab-paklitaksel)				
Uogólniony gamma	Mu	████		
	Sigma	████	████	████
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████
	Rate	████		
Ramię monoterapii nab-paklitakselem				
Uogólniony gamma	Mu	████		
	Sigma	████	████	████
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	████	████
Weibulla	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	████	████
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	████	████
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	████	████

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
	Rate			

Wykres 5 przedstawia krzywe czasu trwania leczenia wykorzystane w modelu, wyznaczone zgodnie z opisaną powyżej metodologią.

Wykres 5. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania IMpassion130.



Dodatkowo, jako, że zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 116) progresja choroby będzie stanowić jedno z kryteriów wyłączenia z programu, czas leczenia ograniczono czasem przeżycia bez progresji (tzn. w danym cyklu modelu na leczeniu pozostaje odsetek pacjentek równy minimum z wartości krzywej PFS i ToT w tym cyklu).

4.8.3 Częstość zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentek. Częstość występowania danego zdarzenia niepożądanego wyznaczono dzieląc liczbę pacjentek, u których zaobserwowano dane zdarzenie przez liczbę pacjentek włączonych do analizy bezpieczeństwa w badaniu *IMpassion130* (185 w ramieniu atezolizumab + nab-paklitaksel i 181 w ramieniu monoterapii nab-paklitakselem).

Tabela 13. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu atezolizumabu (N = 185)	Częstość w ramieniu komparatora (N = 181)
Zmęczenie	██████████	██████████
Neuropatia obwodowa	██████████	██████████
Neutropenia	██████████	██████████
Spadek liczby neutrofilów	██████████	██████████

W analizie uwzględniono cztery zdarzenia niepożądane: zmęczenie, neuropatię obwodową, neutropenię oraz obniżenie liczby neutrofilów.

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentką. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych w badaniu *IMpassion130*, wystąpienie zdarzenia niepożądanego nie wiąże się z naliczeniem dodatkowego obniżenia wartości użyteczności, co zapobiega podwójnemu naliczaniu (wartości wyznaczone w badaniu uwzględniają całościowy przebieg terapii, w tym także występowanie zdarzeń niepożądanych).

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla atezolizumabu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności dla populacji chorych na potrójnie ujemnym rakiem piersi, jednak nie uzyskano żadnych wyników spełniających kryteria włączenia do analizy. Wobec powyższego, na potrzeby analizy zaktualizowano systematyczny przegląd użyteczności przeprowadzony w analizie ekonomicznej *AE Kadcyła 2018* stanowiącej załącznik do wniosku o refundację leku trastuzumab (Kadcyla) we wskazaniu „leczenie pacjentek z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem” (zlecenie AOTMiT nr. 209/2018). Przegląd wykonano 16.01.2018 r.

Aktualizację przeglądu przeprowadzono w dniu 02.02.2022 r.

Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	Inna niż dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi
Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych z zaawansowanego raka piersi	Brak użyteczności dla zaawansowanego raka piersi
Język	Inny niż polski, angielski, niemiecki, włoski lub francuski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. W pierwszej kolejności poszukiwano źródeł wtórnych i wartości użyteczności wyznaczonych w oparciu o metody pośrednie, ponieważ strategia ta jest zalecana przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*) w pierwszej kolejności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

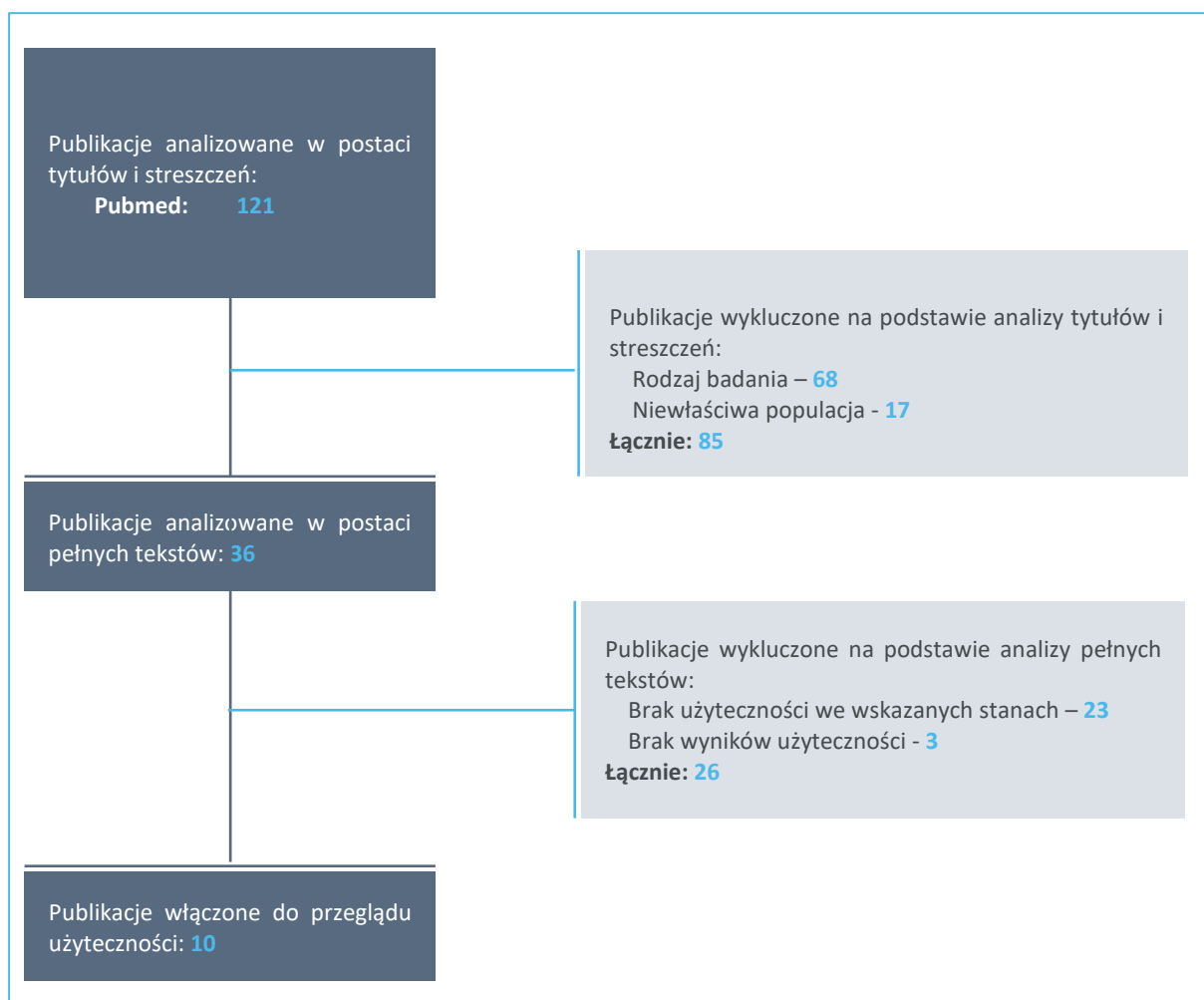
Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed) - aktualizacja z dnia 09.12.2021 r.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	413 018
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	15 000
3	#1 AND #2	220
4	#1 AND #2 Filters: Publication date from 2018/01/17 to 2022/02/02	121

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania w aktualizacji przeglądu uzyskano łącznie **121 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 33 publikacje, spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia - aktualizacja z dnia 02.02.2022 r.



Po analizie pełnych tekstów w wyniku aktualizacji wyszukiwania ostatecznie włączono 10 publikacji pełnotekstowych: *Claessens 2020*, *Etikasari 2021*, *Iwatani 2021*, *Nahvijou 2021*, *Rugo 2018*, *Taira 2021*, *Verrill 2020*, *Wang 2018*, *Yang 2020* oraz *Žigman 2020*.

W Tabeli 16 przedstawiono szczegóły badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego (wraz z wynikami oryginalnego przeglądu, w którym do wyników włączono **16 publikacji**).

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
Publikacje włączone do oryginalnego przeglądu (AE Kadcyla 2018)				
<i>Hildebrandt 2014</i> (Niemcy)	Pierwotny rak piersi (n = 312)	0,887	EQ-5D	Kobiety (n = 494) i mężczyźni (n = 3) z rakiem piersi
	Przerzutowy rak piersi (n = 80)	0,887		
	Nawrót (n = 21)	0,887		
<i>Färkkilä 2013</i> (Finlandia)	Schyłkowa faza przerzutowego raka piersi (n = 25)	0,447 (0,370)	EQ-5D	Paliatywny rak piersi (n = 27)
<i>Slovacek 2009</i> (Czechy)	Przerzutowy rak piersi	0,55	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (n = 41)
<i>Zhou 2009</i>	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Lap + Kap (n = 0,64)	0,64 (0,258)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni, terapia Lap + Kap (n = 198) lub Kap (n = 201)
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap (n = 163)	0,66 (0,240)		
<i>Sherrill 2008</i> (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap + Lap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 168)	0,66	Przerzutowy rak piersi z HER2-dodatnim po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksoidami i/lub trastuzumabem
		progresja choroby (n = 50)	0,41	
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 157)	0,66	
		progresja choroby (n = 67)	0,44	
<i>Lidgren 2007</i> (Szwecja)	Przerzutowy rak piersi (n = 65)	0,685 [0,725]	EQ-5D	Rak piersi (n = 361)

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja	
<i>Milne 2006</i> (Nowa Zelandia)	Zaawansowany rak piersi, terapia hormonalna	EQ-5D Wielka Brytania	0,60	EQ-5D Wielka Brytania EQ-5D Nowa Zelandia	Populacja zdrowych kobiet (n = 50)
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,54		
	Zaawansowany rak piersi, „silny ból kości wymagający RTH”	EQ-5D Wielka Brytania	0,25		
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,31		
	Zaawansowany rak piersi, „średnia do ciężkiej hiperkalcemia”	EQ-5D Wielka Brytania	-0,52		
		EQ-5D Nowa Zelandia	-0,05		
Zaawansowany rak piersi, „terapia CTH, brak RTH”	EQ-5D Wielka Brytania	0,51			
	EQ-5D Nowa Zelandia	0,48			
<i>Pickard 2016</i> (Stany Zjednoczone)	Zaawansowany rak piersi	0,75 (0,17)	SF-6D	Zaawansowany rak piersi (n =52)	
<i>Yousefi 2016</i> (Iran)	Uogólniony rak piersi (n=24)	0,552 (0,227)	EQ-5D	Rak piersi (n = 158)	
<i>Shiroiwa 2017a</i> (Japonia)	Pacjentki z rakiem piersi – do 60 miesiąca	0,741 [95% CI: 0,713–0,769]	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi, pacjentki leczone taksoidami (n=175)	
	Pacjentki z rakiem piersi – do 30 miesiąca	0,750 [95% CI:0,728–0,772]			
	Przed progresją choroby – do 36 miesiąca	0,781 [95% CI:0,754–0,809]			
	Przed progresją choroby – do 12miesiąca	0,772 [95% CI:0,751–0,792]			
	Po progresji choroby – do 36 miesiąca	0,721 [95% CI:0,698–0744]			
	0-6 miesiąca przed śmiercią	0,621 [95% CI:0,584–0,657]			
6-12 miesiąca przed śmiercią	0,713 [95% CI:0,688–0,738]				

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja	
Wood 2017 (Stany Zjednoczone, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)	ogółem	0,73 (0,29)	EQ-5D-3L	HR+/HER2- zaawansowany / przerzutowy rak piersi	
	CTH	0,74 (0,27)			
	Terapia endokrynologiczna	0,73 (0,31)			
	Przerzuty do kości	0,68 (0,34)			
	Przerzuty wisceralne	0,78 (0,26)			
	Przerzuty do kości i wisceralne	0,62 (0,33)			
	Ciężki ból	Łagodny (wg BPI)			0,81 (0,21)
		Umiarkowany (wg BPI)			0,63 (0,27)
		Ciężki (wg BPI)			0,40 (0,45)
	Umiarkowany ból	Łagodny (wg BPI)			0,78 (0,23)
		Umiarkowany (wg BPI)			0,57 (0,37)
		Ciężki (wg BPI)			0,23 (0,41)
	Wpływ bólu na aktywność	Łagodny (wg BPI)			0,81 (0,20)
		Umiarkowany (wg BPI)			0,59 (0,31)
Shiroiwa 2017 (Japonia)	Pierwsza linia leczenia	Terapia S-1	0,764 [95% CI:0,741-0,782]	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi
		Terapia taksoidami	0,742 [95% CI:0,720-0,764]		
Rautalin 2017 (Finlandia)	Przerzutowy rak piersi	0,74 (0,26)	EQ-5D-3L	Przerzutowy rak piersi	
	Leczenie paliatywne	0,51 (0,29)			

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja	
<i>Hagiwara 2017</i> (Japonia)	Terapia taksoidami	0 miesięcy	0,766 (0,156)	EQ-5D-3L	Przerzutowy rak piersi
		3 miesięcy	0,773 (0,153)		
		6 miesięcy	0,753 (0,160)		
		12 miesięcy	0,784 (0,184)		
	Terapia S-1	0 miesięcy	0,768 (0,166)		
		3 miesięcy	0,813 (0,160)		
		6 miesięcy	0,806 (0,166)		
		12 miesięcy	0,848 (0,159)		
<i>The ACTION Study Group 2017</i> (Azja Południowo-Wschodnia)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,65 (0,24)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	
<i>Farha 2017</i> (Palestyna)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,60	EQ-5D-5L	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	
Publikacje włączone do wyników przeglądu w ramach aktualizacji					
<i>Claessens 2020</i> (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi (N = 92), w tym chore z TNBC (n=6)	ABC: 0,602 (0,312) TNBC: 0,574 (0,227)	EQ-5D-3L	Pacjentki włączone do rejestru <i>SO-NABRE</i> ; ocena prowadzona w trakcie wizyt ambulatoryjnych; do oceny włączano pacjentki niezależnie od aktywnego leczenia czy rodzaju stosowanej terapii	
<i>Etikasari 2021</i> (Indonezja)	Przerzutowy rak piersi	przerzuty regionalne	0,77 (0,19)	EQ-5D-5L	Ocena jakości życia pacjentek chorych na raka piersi, będących po menopauzie
		przerzuty odległe	0,58 (0,44)		

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja	
<i>Iwatani 2021</i> (Japonia)	Przerzutowy rak piersi (N = 44)	0,832	EQ-5D-5L	Pacjentki z przerzutowym lub nawrotowym rakiem piersi	
<i>Nahvijou 2021</i> (Iran)	Rak piersi stadium III (n = 158)	0,63 (0,013)	SF-6Dv2	Rak piersi (wyniki w podgrupach)	
	Rak piersi stadium IV (n = 60)	0,62 (0,023)			
<i>Rugo 2018</i> (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi, przed terapią	0,697 (0,25) / 0,730 (0,21)	EQ-5D	Pacjentki włączone do badania PALOMA-2, leczone palbocyklibem i letrozolem / samym letrozolem. Do badania włączane były pacjentki z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wcześniej nieleczone w zaawansowanym stadium.	
	Zaawansowany rak piersi, w trakcie terapii	0,736 (CI: 0,72-0,75) / 0,712 (0,69-0,73)			
	Zaawansowany rak piersi, po terapii	0,630 (0,30) / 0,662 (0,30)			
<i>Taira 2021</i> (Japonia)	Przerzutowy rak piersi (ocena wyjściowa w momencie włączenia do badania)	SD, n = 44	0,75 (0,17)	EQ-5D-3L	Pacjentki chore na przerzutowego raka piersi, włączone do badania RCT; w próbie oceniano efektywność nab-paklitakselu podawanego w standardowej dawce (SD) 260 mg/m ² , średniej dawce (MD) 220 mg/m ² , i niskiej dawce ((LD) 180 mg/m ²
		MD, n = 45	0,74 (0,17)		
		LD, n = 46	0,69 (0,15)		
<i>Verrill 2020</i> (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi (n = 97)	0,695 (0,262)	EQ-5D-5L	Pacjentki z wczesnym lub przerzutowym rakiem piersi, włączone do badania obserwacyjnego (wyniki przedstawione w grupach względem zaawansowania choroby)	

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
Wang 2018 (Chiny)	Rak piersi w stadium III	0,774	EQ-5D	Zaawansowany rak piersi
	Rak piersi w stadium IV	0,686		
Yang 2020 (Chiny)	Przerzutowy rak piersi (n = 43)	0,74 (0,27)	EQ-5D-5L	Ocena jakości życia chorych na raka piersi (wyniki w grupach względem zaawansowania choroby)
Žigman 2020 (Chorwacja)	Zaawansowany rak piersi (n = 32)	0,68 (0,31)	EQ-5D	Analizę przeprowadzono na trzech grupach pacjentek: 1) obejmującą osoby zdrowe, znajdujące się w grupie wysokiego ryzyka; 2) chore na wczesnego raka piersi (<i>localized stage</i>); 3) chore na zaawansowanego raka piersi

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również użyteczności wyznaczone w badaniu RCT III fazy *IMpassion130*. W badaniu ocenę jakości życia dokonywano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L, której wyniki mapowano następnie na wartości użyteczności stanów zdrowia przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji *van Hout 2012*. Wartości HSU wyznaczone w badaniu opisano szczegółowo w kolejnym podrozdziale.

4.9.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Na potrzeby modelu, w analizie podstawowej skorzystano z oceny QoL z badania klinicznego *IMpassion130*. Użyteczności pochodzące z rejestracyjnego badania RCT dla wnioskowanej interwencji uznano za najbardziej właściwe źródło danych ze względu na zgodność populacji badania z populacją docelową analizy (w żadnym z badań włączonych do przedługu systematycznego nie wyróżniono podgrupy z potrójnie ujemnym rakiem piersi).

W modelu wyróżniono dwa stany, którym przypisano wartości użyteczności: stan przed progresją choroby (PFS) oraz po progresji choroby (PPS).

Zgodnie z przeprowadzoną przez autorów analizą jakości życia na podstawie danych z badania w modelu wykorzystano trzy wartości użyteczności stanów zdrowia. Przed progresją choroby przyjęto dwie różne wartości użyteczności w zależności od interwencji stosowanej u pacjentki. [REDACTED]

W stanie po progresji przyjęto konserwatywnie, że przyjmowane wcześniej leczenie nie będzie miało wpływu na jakość życia pacjentek i wykorzystano jedną, uśrednioną wartość użyteczności równą [REDACTED].

Przyjęte użyteczności w analizie podstawowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Przed progresją choroby (ramię atezolizumabu)	[REDACTED]	<i>IMpassion130</i> (dane poufne od wnioskodawcy)
Przed progresją choroby (ramię komparatora)	[REDACTED]	<i>IMpassion130</i> (dane poufne od wnioskodawcy)
Po progresji choroby	[REDACTED]	<i>IMpassion130</i> (dane poufne od wnioskodawcy)

W modelu nie uwzględniono obniżenia użyteczności związanego z wiekiem pacjentki. Podyktowane jest to wynikami dopasowania modelu regresji wielorakiej (przeprowadzonej w ramach analizy QoL przez autorów modelu globalnego), w której zmienna objaśniająca związana z wiekiem pacjentki została uznana za nieistotną statystycznie.

W analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym do oszacowania wartości użyteczności wykorzystano badanie *Rugo 2018*. Badanie to wybrano ze względu na wysoką zgodność populacji (pacjentki z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wcześniej nieleczone w chorobie zaawansowanej) oraz jego wysoką wiarygodność (wartości użyteczności wyznaczone podczas badania RCT). W stanie bez progresji przyjęto użyteczność 0,736 (dla obu porównywanych interwencji). Po progresji choroby przyjęto wartość 0,630 (w publikacji opisywaną jako użyteczność na koniec terapii). W obu przypadkach są to wartości wyznaczone w ramieniu palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem badania *PALOMA-2*.

4.10 Analiza kosztów (model CUA)

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (ATEZO+nab-P, CTH),
- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH)
- Koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych,
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

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

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

4.10.1 Koszty ocenianych interwencji

Ceny jednostkowe produktu Tecentriq (urzędowa – w wariancie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariancie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi

w Rozdziale 2.5. W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe atezolizumabu w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Tecentriq 840 mg.

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z uwzględnieniem RSS (cena efektywna, max. cena dla szpitali)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Koszt atezolizumabu w przeliczeniu na cykl leczenia.

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka jednorazowa	Dawka [mg] / cykl	Koszt na cykl leczenia (28 dni)
Atezolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z projektem programu lekowego, atezolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z nab-paklitakselem, który nie jest obecnie objęty refundacją we wskazaniu leczenia raka piersi (MZ 20/12/2021). Niemniej jednak, niezależnie od sposobu rozliczania nab-paklitakselu z NFZ, na potrzeby oceny ekonomicznej uwzględniono koszty taksanu z perspektywy płatnika publicznego, przyjmując:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego oraz schematem dawkowania ATEZO+nab-P w badaniu *IMpassion130*, nab-paklitaksel (w skojarzeniu z atezolizumabem) jest podawany w dawce 100 mg/m² *i.v.* w dniach 1., 8 i 15. 28-dniowego cyklu.

W analizie podstawowej, dawkowanie komparatora (monoterapia klasycznym paklitaksellem) przyjęto zgodnie ze schematem dawkowania paklitakselu w monoterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecanego w polskich wytycznych PUO (80 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 7 dni; *Jassem 2020*). W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywny schemat dawkowania PXL, stosowany m.in. w badaniu *IMpassion131* (90 mg/m² *i.v.* w dniach 1., 8 i 15. 28-dniowego cyklu).

Cenę standardowego paklitakselu przyjęto na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r. (średnia w okresie 01-11.2021 r. = 0,353256 zł/mg substancji czynnej; *DGL 31/01/2022*).

W kalkulacjach kosztów chemioterapii, średnią powierzchnię ciała przyjęto na podstawie charakterystyki wyjściowej polskich pacjentek z badania *IMpassion130* (██████████; zob. Rozdział 4.8.1, str. 39).

Przyjęte schematy dawkowania chemioterapii oraz obliczenie kosztów na cykl przedstawia kolejna tabela.

Tabela 20. Koszt chemioterapii w przeliczeniu na cykl leczenia.

Substancja	Dawka na podanie ¹⁾	Częstość dawkowania	Koszt za miligram	Koszt na cykl leczenia (28 dni)
Nab-paklitaksel (w skojarzeniu z ATEZO)	100 mg na m ² powierzchni ciała	3 podania na 28 dni	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Substancja	Dawka na podanie ¹⁾	Częstość dawkowania	Koszt za miligram	Koszt na cykl leczenia (28 dni)
Paklitaksel (monoterapia)	80 mg na m ² powierzchni ciała	4 podania na 28 dni	0,353256 zł	193,10 zł

¹⁾ Przyjęto BSA = [REDACTED]

Od strony technicznej w modelu założono, że pierwsze podanie atezolizumabu będzie miało miejsce w pierwszym tygodniu każdego 28-dniowego cyklu, a drugie w trzecim tygodniu (model ekonomiczny operuje na cyklach tygodniowych). Analogicznie przyjęto, że podania nab-paklitakselu będą realizowane w pierwszym, drugim i trzecim tygodniu każdego 28-dniowego cyklu, a podania standardowego paklitakselu (ramię komparatora), w każdym tygodniu cyklu.

Koszty alternatywnych schematów CTH uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawiono w załącznikach: 12.3 (koszt za miligram substancji czynnych) i 12.4 (koszty za cykl chemioterapii).

4.10.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 190/2021) oraz „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 72/2021), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 21. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1 do NFZ 190/2021)		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Katalog świadczeń podstawowych- leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1e do NFZ 72/2021)		

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład schematów ATEZO+nab-P oraz CTH (paklitaksel) wymagają infuzji dożylną, w związku z czym w analizie podstawowej założono podanie leków w warunkach hospitalizacji jednodniowej:

- Leczenie w schemacie ATEZO+nab-P będzie rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.
- Chemioterapia klasycznym paklitaksellem będzie rozliczana w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. przez 3 dni w cyklu w ramieniu ATEZO+nab-P oraz przez 4 dni w cyklu w ramieniu standardowej CTH (zob. Tabela 22).

Tabela 22. Koszt podania leków w schematach ATEZO+nab-P i CTH.

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / dzień	Koszt / cykl (28 dni)
ATEZO+nab-P	3 (dni 1, 8 i 15)	486,72 zł	1 460,16 zł
CTH (paklitaksel)	4 (dni 1, 8, 15 i 22)	390 zł	1 560,00 zł

Koszt podania leków w 4-tygodniowym cyklu leczenia oszacowano na 1 460,16 zł w ramach programu lekowego (ATEZO+nab-P) oraz 1 560,00 zł w ramach katalogu chemioterapii (monoterapia paklitaksellem).

Koszty podania alternatywnych schematów CTH uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku 12.3.

4.10.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia atezolizumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 116), monitorowanie leczenia atezolizumabem bę-

dzie wymagać wykonania badań przed każdym podaniem chemioterapii (morfologia) lub z częstotliwością co 4, 8 tygodni lub co 3-6 mies. (pozostałe badania). W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem atezolizumabu, rozliczanego za każdy dzień podania chemioterapii (zob. Rozdział 4.10.2). Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 116) jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (zał. B.9 do *MZ 20/12/2021*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę we wnioskowanym programie leczenia TNBC atezolizumabem przyjęto na poziomie średniej z ryczałtów obowiązujących w programie B.6 dla innych leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi, tj. 3 245,50 zł (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do NFZ 190/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi	3 273,00
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu	3 218,00
	Średnia	3 245,50

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 248,80 zł.

W przypadku komparatora (CTH) przyjęto, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia będą rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (załącznik 1j do NFZ 72/2021), z częstotliwością co miesiąc (lub alternatywnie co 3 miesiące z rozliczeniem 3-krotności świadczenia). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi 270,40 zł, co odpowiada kwocie 248,75 zł w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia (zob. Tabela 24).

Tabela 24. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 72/2021).

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

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (Rozdział 4.8.2.3, str. 44).

4.10.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w przynajmniej jednej grupie w badaniu *IMpassion130*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

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

Tabela 25. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Neutropenia	6 643,48	Ługowska 2012; wartość oryginalna (5 771,29 zł wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2020 (115,1%)
Neuropatia obwodowa	2 646,61	Przyjęto średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach grupy JGP A31 w 2020 r.: (źródło: portal Statystyki JGP)
Zmęczenie	0,00	Ługowska 2012
Spadek liczby neutrofilów	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS (NFZ 129/2021) Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 4.8.3 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (ATEZO+nab-P) oraz komparatora (chemioterapia):

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjentkę.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / pacjentkę [zł]
ATEZO+nab-P	1 694,86

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / pacjentkę [zł]
CTH	1 466,33

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym tygodniu (cyklu) modelu. Upraszczająco przyjęto, że koszty zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora, obliczone na podstawie częstości AEs w ramieniu nab-paklitakselu, będą jednakowe niezależnie od uwzględnionego schematu CTH. Założenie to można traktować jako konserwatywne biorąc pod uwagę dowody wskazujące na lepsze bezpieczeństwo i korzystny profil bezpieczeństwa nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą względem klasycznego paklitakselu (AKL *Tecentriq* 2022).

4.10.5 Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby

Koszty drugiej linii leczenia systemowego zaawansowanego TNBC (tj. po progresji choroby w trakcie terapii porównywanymi interwencjami) oszacowano w oparciu o strukturę dalszego leczenia pacjentek uczestniczących w badaniu *IMpassion130*. W wyznaczeniu średniego kosztu dalszej chemioterapii uwzględniono pięć najczęściej stosowanych w badaniu schematów leczenia: monoterapię docetakselem, winorelbina, gemcytabina, karboplatyna i kapecytabina. Łącznie schematy te stosowało ponad 50% pacjentek w każdym z ramion badania *IMpassion130*. W modelu założono, że wszystkie pacjentki przechodzące do stanu progresji choroby otrzymują dalsze leczenie, w związku z czym udziały poszczególnych schematów przeskalowano następnie w ten sposób, by sumowały się do 100%. Średnie ceny jednostkowe (za miligram) leków wchodzących w skład chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie 01-11.2021 r. (DGL 31/01/2022). Średni czas stosowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z badania *IMpassion130*.

Schematy dawkowania poszczególnych leków, wraz z oszacowaniem tygodniowego kosztu substancji czynnych w przeliczeniu na tydzień leczenia, przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Tygodniowe koszty dalszego leczenia (koszty substancji czynnych).

Schemat leczenia	Dawkowanie	Koszt za mg [zł]	Liczba mg / tydzień *	Koszt / tydzień leczenia [zł]
Docetaksel	100 mg/m ² , co 3 tyg.	0,7790	56,9	44,35
Winorelbina	30 mg/m ² , co tydz.	2,0721	51,2	106,19
Gemcytabina	1 250 mg/m ² , dni 1 i 8 cyklu 3 tyg.	0,0471	1 423,5	67,11
Karboplatyna	400 mg/m ² , co 4 tyg.	0,2169	170,8	37,06

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Schemat leczenia	Dawkowanie	Koszt za mg [zł]	Liczba mg / tydzień *	Koszt / tydzień leczenia [zł]
Kapecytabina	2 500 mg/m ² , codziennie w tyg. 1 i 2 cyklu 3 tyg.	0,0045	19 929,1	90,40

* Powierzchnia ciała = ██████ (na podst. *IMpassion130*)

Poza kosztami substancji czynnych uwzględniono również koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania. W przypadku leków stosowanych dożylnie (docetaksel, winorelbina, gemcytabina, karboplatyna) uwzględniono koszt świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (390 zł; zał. 1e do *NFZ 72/2021*) w każdym dniu podania leków. W przypadku doustnej kapecytabiny założono wizytę ambulatoryjną w celu wydania leku, tj. świadczenie „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” (181 zł; zał. 1e do *NFZ 72/2021*), rozliczane raz na 3-█████ cykl leczenia.

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia są rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (załącznik 1j do *NFZ 72/2021*), z częstotliwością co miesiąc (lub alternatywnie co 3 miesiące z rozliczeniem 3-krotności świadczenia). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi 270,40 zł, co odpowiada kwocie 62,19 zł w przeliczeniu na tydzień cykl leczenia.

Zestawienie łącznych tygodniowych kosztów poszczególnych schematów CTH, z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania leków oraz diagnostyki i monitorowania, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Tygodniowe koszty dalszego leczenia - łącznie.

Schemat leczenia	Koszt leków [zł]	Koszt podania [zł]	Koszt oceny skuteczności CTH [zł]	Koszt łączny [zł]
Docetaksel	44,35	130,00	62,19	236,54
Winorelbina	106,19	390,00	62,19	558,37
Gemcytabina	67,11	260,00	62,19	389,30
Karboplatyna	37,06	97,50	62,19	196,75
Kapecytabina	90,40	60,33	62,19	212,92

* powierzchnia ciała = ██████ (na podst. *IMpassion130*)

Tabela 29 przedstawia udziały oraz średni czas stosowania poszczególnych schematów CTH w poszczególnych ramionach badania *IMpassion130*, wraz z kalkulacją średniego ważonego kosztu dalszego leczenia w porównywanych ramionach leczenia.

Tabela 29. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii ATEZO+nab-P lub CTH.

Schemat leczenia	ATEZO+nab-P			PBO+nab-P		
	Odsetek leczonych w RCT / odsetek przekalowany	Średni czas leczenia (tyg.)	Koszt leczenia (pełna terapia) [zł]	Odsetek leczonych w RCT / odsetek przekalowany	Średni czas leczenia (tyg.)	Koszt leczenia (pełna terapia) [zł]
Docetaksel	■	■	743,41	■	■	4 325,32
Winorelbina	■	■	6 102,21	■	■	9 791,46
Gemcytabina	■	■	7 140,01	■	■	4 154,38
Karboplatyna	■	■	2 192,31	■	■	2 136,10
Kapecytabina	■	■	2 513,57	■	■	3 763,29
łącznie	■	■	3 779,19 *	■	■	3 770,15 *

* Koszt poszczególnych schematów ważony przekalowanym odsetkiem ich stosowania w danym ramieniu

Średni koszt leczenia po progresji oszacowano na poziomie odpowiednio 3 779,19 zł w ramieniu ATEZO+nab-P i 3 770,15 zł w ramieniu komparatora (CTH). Koszt ten naliczono w modelu jednokrotnie w momencie przejścia do stanu progresji choroby.

4.10.6 Koszty opieki podtrzymującej w stanach zdrowotnych

Dane dotyczące zużycia zasobów w ramach opieki podtrzymującej związanej z monitorowaniem choroby w stanach zdrowotnych przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego. W oszacowaniach nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarskich, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 129/2021), wycenionej na 75 zł. Koszt badania tomografii komputerowej (436 zł) przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia „TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” z „Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” (NFZ 182/2019). Koszty podzielono na jednorazowe (uwzględniane jednokrotnie) oraz cykliczne (naliczane w każdym tygodniu przebywania chorych w stanie zdrowotnym). Zużycie zasobów i kalkulację kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszty opieki w stanach zdrowotnych.

Stan zdrowotny	Rodzaj kosztów	Świadczenie	Wycena jednostkowa [zł]	Liczba świadczeń / tydzień	Koszt / tydzień [zł]
PFS	Jednorazowe	Porada onkologiczna	75	█	█
		Morfologia krwi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	█	█
		Koszty jednorazowe- łącznie		█	█
	Cykliczne (po zakończeniu leczenia)	Porada onkologiczna	75	█	█
Morfologia krwi		- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	█	█	
Tomografia komputerowa		436,00	█	█	
Koszty cykliczne- łącznie			█	█	
Progresja choroby	Jednorazowe	Porada onkologiczna	75	█	█
		Morfologia krwi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	█	█
		Koszty jednorazowe- łącznie		█	█
	Cykliczne	Porada onkologiczna	75	█	█
		Morfologia krwi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	█	█
		Tomografia komputerowa	436,00	█	█
	Koszty cykliczne- łącznie		█	█	

Jednorazowe koszty opieki podtrzymującej oszacowano na 75 zł (naliczane w momencie przejścia do danego stanu zdrowotnego), natomiast koszty tygodniowe – odpowiednio 62 zł (PFS) i 118 zł (okres po progresji choroby). Cykliczne koszty opieki podtrzymującej w stanie przed progresją naliczono w okresie po zakończeniu leczenia w programie lekowym (ramię ocenianej interwencji) bądź chemioterapią (ramię komparatora) oraz w całym okresie przebywania chorych w stanie po progresji choroby. Brak naliczania ww. kosztów w okresie stosowania porównywanych interwencji w stanie PFS zapobiega podwójnemu naliczeniu kosztów diagnostyki i monitorowania, uwzględnionych odrębnie w ramach kosztów ryczałtowych dla programu lekowego oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii dla leczenia w ramieniu komparatora (Rozdział 4.10.3, str. 63).

4.10.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentek zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER2 (*AE Kisqali 2017*). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jedną pacjentkę. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2018-2020 (110,3%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednej pacjentki oszacowano na $12\ 638,06\ \text{zł} \times 110,3\% = 13\ 941,89\ \text{zł}$ (zob. Tabela 31).

Tabela 31. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	13 941,89	<i>AE Kisqali 2017</i> , z aktualizacją o CPI w latach 2018-2020 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjentki na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

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

4.11 Walidacja modelu CUA

4.11.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 6.4 (str. 90).

4.11.2 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 we wskazaniu zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (Rozdział 3, str. 23). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 112).

4.11.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących rozważanej interwencji (Atezolizumab + nab-paklitaksel). Walidację zewnętrzną wyników modelu oparto na wynikach generowanych w ramieniu komparatora, które są reprezentatywne dla aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

5-letnie odsetki przeżycia całkowitego

Wyznaczone w modelu odsetki przeżycia 5-letniego (w ramieniu komparatora, tj. strategii leczenia standardowego) zestawiono z analogicznymi odsetkami podawanymi w bazie danych medycznych SEER (SEER 2021). Z bazy danych wybrano odsetek przeżyć dla rozległego potrójnie ujemnego raka piersi w latach 2011-2017 w Stanach Zjednoczonych, który wyniósł 12,2% (95% CI: 10,6%; 13,9%) relatywnie do populacji ogólnej. Odsetek ten przekonwertowano na odsetki bezwzględne korzystając ze śmiertelności

w populacji ogólnej wyznaczonej na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku raportowanych przez GUS (*GUS 2020*). W związku z przyjętym w modelu średnim wiekiem pacjentki równym 54 lata (w zaokrągleniu), odsetki przeżycia 5-letniego w populacji ogólnej wyznaczono na podstawie danych dotyczących wieku od 54 do 59 roku życia. Wynoszą one 97,7%, w związku z czym przekonwertowany odsetek z bazy SEER wynosi 11,9% (= 11,2% * 97,7%).

Tabela 32. Porównanie wyników modelu z danymi z bazy SEER.

Punkt końcowy	Dane z bazy SEER ¹⁾	Model ekonomiczny
5-letnie odsetki przeżycia całkowitego	11,92%	12,65%

¹⁾ Skorygowane odsetki przeżycia (opis nad tabelą).

Wyznaczone w modelu odsetki przeżyć 5-letnich są bardzo zbliżone do danych obserwacyjnych z rejestru SEER (12,65% vs 11,92%), co wskazują na wysoką zgodność przeprowadzonego modelowania, w szczególności na poprawny wybór krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania *IMpassion130* (Rozdział 4.8.2.1, str. 40).

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Porównania w zakresie PFS dokonano zestawiając ze sobą mediany czasu przeżycia bez progresji w ramieniu chemioterapii w badaniach RCT dotyczących leczenia pierwszej linii zaawansowanego TNBC: II fazy *COLET* (*Brufsky 2018*), III fazy *KEYNOTE-355* (*Cortes 2020*) i III fazy *IMpassion131* (*Miles 2021*) oraz modelowanego w ramieniu komparatora (CTH) niniejszego modelu ekonomicznego.

Tabela 33. Porównanie wyników modelu z badaniami RCT z zastosowaniem CTH w rozważanym wskaźniku.

Punkt końcowy	Badanie <i>COLET</i>	Badanie <i>KEYNOTE-355</i>	Badanie <i>IMpassion131</i>	Model ekonomiczny
Mediana czasu przeżycia bez progresji	3,8 mies.	5,6 mies.	5,7 mies.	4,8 mies.

Mediana PFS w modelu wyniosła 4,8 miesięcy i zawiera się pośrodku wartości z badań RCT (3,8-5,7 mies.), co wskazuje, że wyniki kliniczne technologii opcjonalnej można uznać za realistyczne.

4.12 Zestawienie parametrów modelu CUA

4.12.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (35 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	■	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	■	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Odsetek mężczyzn	■	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Średnia waga	■	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla ATEZO+nab-paklitaksel	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa OS dla CTH	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia monoterapii nab-paklitakselem	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa PFS dla ATEZO+nab-paklitaksel	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa PFS dla CTH	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia monoterapii nab-paklitakselem	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa ToT dla atezolizumabu	Estymator Kaplana-Meiera przedłużony krzywą parametryczną wykładniczą dopasowaną do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa ToT dla nab-paklitakselu (w skojarzeniu z atezolizumabem)	Estymator Kaplana-Meiera przedłużony krzywą parametryczną wykładniczą dopasowaną do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa ToT dla CTH (w monoterapii)	Estymator Kaplana-Meiera przedłużony krzywą parametryczną wykładniczą dopasowaną do danych z badania z ramienia monoterapii nab-paklitakselem	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 13, str. 48)	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” w ramieniu atezolizumab + nab-paklitaksel	■	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” w ramieniu standardowej CTH	■	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	■	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Tecentriq 840 mg	■	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Tecentriq 840 mg	■	Dane od Wnioskodawcy
■	■	■
Nab-paklitaksel – koszt za mg substancji	■	■
Paklitaksel – koszt za mg substancji	0,353256 zł	<i>DGL 31/01/2022</i> (średnia z okresu 01-11.2021)
Koszt podania ATEZO+nab-P	486,72 zł za każdy dzień podania (3 razy w 28-dniowym cyklu)	Zał. 1 do <i>NFZ 190/2021</i>
Koszt podania paklitakselu w monoterapii	390 zł za każdy dzień podania (4 razy w 28-dniowym cyklu)	Zał. 1e do <i>NFZ 72/2021</i>
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym dla Tecentriq	3 245,50 zł	Średnia z ryczałtów za diagnostykę w innych programach leczenia zaawansowanego raka piersi; Zał. 2 do <i>NFZ 190/2021</i>
Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia chemioterapią	270,40 zł	Zał. 1j do <i>NFZ 72/2021</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Jednostkowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego: neutropenia	6 643,48 zł	Ługowska 2012, z aktualizacją o CPI
Jednostkowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego: neuropatia obwodowa	2 646,61 zł	statystyki.nfz.gov.pl
Jednostkowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego: zmęczenie	0,00 zł	Ługowska 2012
Jednostkowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego: spadek liczby neutrofilów	75,00 zł	Założenie własne
Średni koszt leczenia kolejnej linii (ramię ATEZO+nab-P)	3 779,19 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 29 (str 68).
Średni koszt leczenia kolejnej linii (ramię CTH)	3 770,15 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 29 (str 68).
Jednorazowe koszty opieki podtrzymującej (naliczane w momencie przejścia do danego stanu zdrowotnego)	75,00 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Cykliczny (tygodniowy) koszt opieki podtrzymującej w stanie przed progresją choroby, po zakończeniu aktywnego leczenia	61,63 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Cykliczny (tygodniowy) koszt opieki podtrzymującej w stanie po progresji choroby	117,52 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Koszt opieki końca życia	13 941,89 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI

4.12.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jednokierunkowej (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*) wybrano 10 parametrów, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego wpływu na wyniki modelu (np. wartości użyteczności).

Tabela 35. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).


Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Użyteczność przed progresją (ATEZO+nab-P)	■	■	■	95% CI
2	Użyteczność przed progresją (CTH)	■	■	■	95% CI
3	Użyteczność po progresji	■	■	■	95% CI

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
4	Średnia powierzchnia ciała	■	■	■	95% CI
5	Koszty opieki końca życia	13 941,89	6 970,95	20 912,84	Wartość średnia +/- 50%
6	Koszty kolejnej linii (ATEZO+nab-P)	3 779,19	1 889,59	5 668,78	Wartość średnia +/- 50%
7	Koszty kolejnej linii (CTH)	3 770,15	1 885,08	5 655,23	Wartość średnia +/- 50%
8	Koszty ryczałtu za diagnostykę / rok (ATEZO+nab-P)	3 245,50	1 622,75	4 868,25	Wartość średnia +/- 50%
9	Stopa dyskontowa (koszty)	5,0%	0,0%	5,0%	Założenie własne
10	Stopa dyskontowa (efekty)	3,5%	0,0%	5,0%	Założenie własne

Oprócz analizy jednokierunkowej przeprowadzono także analizę wielokierunkową (scenariuszową), w której przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 36. Scenariuszowa/wielokierunkowa analiza wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.2	Krzywe log-normalne przeżycia całkowitego	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna log-normalna	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.3	Krzywe wykładnicze przeżycia całkowitego	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna wykładnicza	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.4	Krzywe Weibulla przeżycia całkowitego	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.5	Krzywe uogólnione gamma przeżycia całkowitego	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe OS</u> Krzywa parametryczna uogólniona gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.6	Krzywe log-normalne przeżycia bez progresji	<u>Krzywe PFS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe PFS</u> Krzywa parametryczna log-normalna	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.7	Krzywe uogólnione gamma przeżycia bez progresji	<u>Krzywe PFS</u> Krzywa parametryczna log-logistyczna	<u>Krzywe PFS</u> Krzywa parametryczna uogólniona gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.8	Log-logistyczny ogon krzywej czasu leczenia	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna log-logistyczna	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.9	Alternatywny punkt odcięcia estymatora K-M czasu leczenia	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza, odcięcie danych K-M po osiągnięciu liczebności at-risk <10%	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza, odcięcie danych K-M po 18 miesiącach obserwacji	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.10	Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>Rugo 2018</i>		<u>Użyteczności</u> PFS ATEZO+nab-P: 0,736 PFS T: 0,736 PPS: 0,630	<i>Rugo 2018</i>
S.11	Stosowanie ATEZO co 4 tygodnie	<u>Dawkowanie ATEZO</u> 840 mg co 2 tygodnie	<u>Dawkowanie ATEZO</u> 1680 mg (2 x 840 mg) co 4 tygodnie	Alternatywny schemat dawkowania produktu Tecentriq 840 mg dopuszczony w <i>ChPL Tecentriq</i>
S.12	Umieralność w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia w 2020	<u>Umieralność w populacji ogólnej</u> na podstawie tablic trwania życia w 2019	<u>Umieralność w populacji ogólnej</u> na podstawie tablic trwania życia w 2020	Najnowsze dane GUS

Oddzielnie przeprowadzono również AW ze względu na schemat CTH uwzględniony w ramieniu komparatora.

Tabela 37. Schematy CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

L.P.	Schemat CTH	Schemat dawkowania	Koszty leczenia
S.1	Paklitaksel (PXL) w monoterapii (schemat 3x co 28 dni)	90 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	Koszty nabycia oraz podania CTH – zob. załącznik 12.3; pozostałe koszty oraz wyniki zdrowotne – jak w ramieniu komparatora w analizie podstawowej
S.2	Dokсорubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 7 dni)	20 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	
S.3	Dokсорubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 21 dni)	60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	
S.4	Docetaksel w monoterapii	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	
S.5	Gemcytabina w monoterapii	1 000 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	
S.6	Epirubicyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	30 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	
S.7	Epirubicyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	90 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

L.P.	Schemat CTH	Schemat dawkowania	Koszty leczenia
S.8	Cisplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	
S.9	Cisplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	75 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	
S.10	Kapecytabina w monoterapii	1 250 mg/m ² p.o. 2x/dziennie, dni 1-14 co 21 dni	
S.11	Karboplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	AUC2 i.v. dzień 1. co 7 dni	
S.12	Karboplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	AUC6 i.v. dzień 1. co 21 dni	
S.13	Winorelbina i.v. w monoterapii	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dn	
S.14	Winorelbina p.o. w monoterapii	70 mg/m ² p.o. dzień 1. co 7 dni	
S.15	Doksorubicyna + cyklofosfamid (AC)	DOX: 60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni CTX: 600 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	
S.16	Mieszany	Jednakowy udział (po 6,25%) powyższych schematów	

4.12.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. Dla parametrów, dla których nieznane było SE, przyjęto, że będzie ono wynosić 10% wartości oczekiwanej.

Tabela 38. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Parametry krzywych parametrycznych (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywych parametrycznych (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywych parametrycznych (ToT)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Koszt podania ATEZO+nab-P	Log-normalny	LN(E)= 6,19	LN(SE) = 0,10
Koszt podania CTH	Log-normalny	LN(E)= 5,97	LN(SE) = 0,10
Koszt jednostkowy leczenia AE (neuropatia)	Log-normalny	LN(E)= 7,88	LN(SE) = 0,10

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Koszt jednostkowy leczenia AE (neutropenia)	Log-normalny	LN(E)= 8,80	LN(SE) = 0,10
Koszt jednostkowy leczenia AE (obniżenie liczby neutrofilii)	Log-normalny	LN(E)= 4,32	LN(SE) = 0,10
Koszt jednostkowy wizyty onkologicznej	Log-normalny	LN(E)= 4,20	LN(SE) = 0,10
Koszt jednostkowy tomografii komputerowej	Log-normalny	LN(E)= 6,01	LN(SE) = 0,10
Koszt diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym (na cykl modelu)	Log-normalny	LN(E)= 4,13	LN(SE) = 0,10
Koszt diagnostyki oraz monitorowania podczas leczenia CTH (na cykl modelu)	Log-normalny	LN(E)= 4,13	LN(SE) = 0,10
Koszty opieki terminalnej	Log-normalny	LN(E)= 9,54	LN(SE) = 0,10
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Użyteczność w stanie zdrowia „Po progresji”	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	

5 Metodyka CMA: ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH

Analizę minimalizacji kosztów atezolizumabu i pembrolizumabu (w skojarzeniu z CTH) przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny użyty w analizie kosztów-użyteczności (zob. Rozdział 4.8), zachowując wszystkie założenia CUA w ramieniu ATEZO+nab-P oraz przyjmując brak różnic w skuteczności klinicznej (tj. jednakowe parametry kliniczne – krzywe OS i PFS) obu immunoterapii. Koszty w ramieniu PEMBRO+CTH oszacowano przy założeniu objęcia produktu Keytruda finansowaniem w ramach programu lekowego; założenia podstawowego wariantu CMA omówiono szczegółowo w podrozdziale 5.1.

5.1 Analiza kosztów PEMBRO+CTH

5.1.1 Cena jednostkowa pembrolizumabu



[Redacted]

Tabela 39. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu.






	Koszt	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wykres 7.





Tabela 40. Ceny jednostkowe pembrolizumabu na podstawie danych z przetargów (<https://platforma-zakupowa.pl/>).

Substancja czynna	Jednostka	Wartość brutto/jednostkę	Cena jednostkowa / mg
Pembrolizumab	fiolka a 100 mg		
			
			
			
			
			
			
			

5.1.2 Dawkowanie pembrolizumabu

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) w leczeniu TNBC podawany jest w infuzji dożylniej, w dwóch alternatywnych schematach leczenia: 200 mg co 21 dni lub 400 mg co 42 dni (*ChPL Keytruda*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

W analizie podstawowej posłużono się danymi odnalezionymi w literaturze (Rowe 2020), gdzie 64% pacjentów leczonych pembrolizumabem w trzech ośrodkach w Wielkiej Brytanii otrzymywało terapię w schemacie 200 mg co 3 tygodnie, a 36% przyjmowało pembrolizumab w schemacie 400 mg co 6 tygodni.

W wariacie analizie wrażliwości przyjęto dawkowanie zgodne ze stosowanym w rejestracyjnym badaniu *KEYNOTE-355* (200 mg co 3 tygodnie; Cortes 2020) oraz alternatywne dawkowanie (400 mg co 6 tyg.) u 100% pacjentek.

5.1.3 Koszty chemioterapii

W rejestracyjnym badaniu *KEYNOTE-355*, pembrolizumab stosowano w skojarzeniu z jednym z trzech opcjonalnych schematów chemioterapii: nab-paklitakselem, klasycznym paklitakselem lub gamcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną. Ze względu na brak refundacji nab-paklitakselu w Polsce, jak również preferowanie stosowania monoterapii w wytycznych PUO (Jassem 2020), w analizie podstawowej założono stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z klasycznym paklitakselem w schemacie zgodnym z badaniem RCT (90 mg/m² w dniach 1., 8. i 15, co 28 dni). Powierzchnię ciała pacjentek oraz średnią cenę miligramu paklitaskelu przyjęto zgodnie z analizą użyteczności kosztów (zob. Rozdziały 4.8.1, 4.10.1).

5.1.4 Czas trwania leczenia

Zakłada się, że kryteria zakończenia immunoterapii pembrolizumabem w programie lekowym będą analogiczne jak we wnioskowanym programie dla atezolizumabu (leczenie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności). Ze względu na brak różnic w skuteczności klinicznej atezolizumabu i pembrolizumabu, zasadne jest zatem przyjęcie tej samej krzywej czasu do zakończenia leczenia dla obu immunoterapii (zob. Rozdział 4.8.2.3). W analizie podstawowej przyjęto ponadto, że maksymalny czas stosowania pembrolizumabu wyniesie 2 lata, co jest zgodne z protokołem badania *KEYNOTE-355* (max. 35 podań leku w schemacie co 3 tyg.). Jako że ograniczenie to nie obowiązuje dla atezolizumabu, przyjęte założenia prowadzą do średnio dłuższego czasu stosowania atezolizumabu względem pembrolizumabu (zgodnie z podstawową krzywą ToT w modelu, co najmniej dwuletnią immunoterapię otrzymuje 13% pacjentek), co należy uznać za podejście konserwatywne z punktu widzenia porównania kosztów (CMA).

Ze względu na niepewność związaną z ww. założeniem (przykładowo, maksymalnie dwuletni czas leczenia stosowano również w kluczowych badaniach RCT dla pembrolizumabu w monoterapii 1 linii zaawan-

sowanego NDRP, podczas gdy ograniczenie to nie obowiązuje w obecnie realizowanym programie lekowym B.6; *MZ 20/12/2021*), w ramach AW przetestowano wariant bez ograniczenia czasu stosowania pembrolizumabu.

5.1.5 Koszty podania leków

Podobnie jak atezolizumab, pembrolizumab podawany jest w infuzji dożylniej. W związku z tym, zgodnie z założeniem finansowania PEMBRO w ramach programu lekowego, koszt podania terapii PEMBRO+CTH oparto na wycenie hospitalizacji jednodniowej w ramach programu, wynoszącej aktualnie 486,72 zł (zał. 1 do *NFZ 190/2021*). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków, zgodnie z omówionymi schematami dawkowania (podanie immunoterapii i CTH w jednym dniu rozliczono jako jedno świadczenie).

5.1.6 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Zakłada się, że zakres diagnostyki i monitorowania pacjentek w programie lekowym będzie zbliżony dla obu schematów immunoterapii; w związku z tym ryczałt za diagnostykę w programie dla pembrolizumabu przyjęto na tym samym poziomie jak dla ocenianej interwencji (3 245,50 zł/rok; zob. Rozdział 4.10.3).

5.1.7 Koszty zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla PEMBRO+CTH przyjęto na poziomie kosztów AEs w ramieniu głównego komparatora (nab-paklitakselu), tj. 1 466,33 zł na jedną pacjentkę.

Założenie to można traktować jako konserwatywne zważywszy na dowody wskazujące na lepsze bezpieczeństwo i korzystny profil bezpieczeństwa nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą względem klasycznego paklitakselu, jak również brak istotnych różnic w bezpieczeństwie obu schematów immunoterapii w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej (*AKL Tecentriq 2022*).

5.1.8 Pozostałe koszty

Koszty rutynowej opieki po zakończeniu leczenia, koszty dalszej terapii po progresji oraz koszty opieki terminalnej przyjęto na tym samym poziomie jak dla immunoterapii atezolizumabem (zob. Rozdziały 4.10.5, 4.10.6, 4.10.7).

5.2 Zestawienie zbiorcze parametrów CMA

Zestawienie parametrów modelu minimalizacji kosztów w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Zestawienie parametrów CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (35 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	██████████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Odsetek mężczyzn	████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Średnia waga	██████████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>IMpassion130</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla immunoterapii	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa PFS dla immunoterapii	Krzywa parametryczna log-logistyczna dopasowana do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa ToT dla immunoterapii	Estymator Kaplana-Meiera przedłużony krzywą parametryczną wykładniczą dopasowaną do danych z badania z ramienia atezolizumab + nab-paklitaksel	<i>IMpassion130</i> (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Maksymalny czas immunoterapii	ATEZO: bez ograniczeń PEMBRO: 2 lata	ATEZO – projekt programu lekowego PEMBRO – badanie <i>KEYNOTE-355</i>
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Tecentriq 840 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Tecentriq 840 mg	██████████	Dane od Wnioskodawcy
██	████████████████████	████████████████████

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Cena pembrolizumabu		
Paklitaksel – koszt za mg substancji	0,353256 zł	DGL 31/01/2022 (średnia z okresu 01-11.2021)
Koszt podania leków	486,72 zł za każdy dzień podania	Zał. 1 do NFZ 190/2021
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym dla immunoterapii	3 245,50 zł	Średnia z ryczałtów za diagnostykę w innych programach leczenia zaawansowanego raka piersi; Zał. 2 do NFZ 190/2021
Koszty zdarzeń niepożądanych / pacj. – ATEZO+nab-P	1 694,86 zł	Zob. Rozdział 4.10.4
Koszty zdarzeń niepożądanych / pacj. – PEMBRO+CTH	1 466,33 zł	Przyjęto jak w ramieniu CTH
Średni koszt leczenia kolejnej linii	3 792,35 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 29 (str 68).
Jednorazowe koszty opieki podtrzymującej (naliczane w momencie przejścia do danego stanu zdrowotnego)	75,00 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Cykliczny (tygodniowy) koszt opieki podtrzymującej w stanie przed progresją choroby, po zakończeniu aktywnego leczenia	61,63 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Cykliczny (tygodniowy) koszt opieki podtrzymującej w stanie po progresji choroby	117,52 zł	Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tabeli 30 (str 69).
Koszt opieki końca życia	13 941,89 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI

6 Wyniki analizy użyteczności kosztów (CUA): ATEZO+nab-P vs CTH

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentki w ramach leczenia odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

6.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie zaawansowanego raka piersi, w podziale na główne kategorie.

Tabela 42. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria kosztów	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitak- selem	CTH	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe Tecentriq (z uwzg. RSS)	████████	████	████████
Koszty lekowe Tecentriq (bez uwzg. RSS)	████████		████████
Koszty CTH (z uwzg. RSS)	████████	1 051 zł	████████
Koszty CTH (bez uwzg. RSS)	████████		████████
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	2 768 zł	1 354 zł	1 414 zł
Koszty podania leków	15 211 zł	8 494 zł	6 716 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 695 zł	1 466 zł	229 zł
Koszty rutynowej opieki	1 169 zł	958 zł	212 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	16 023 zł	13 957 zł	2 066 zł
Koszty opieki końca życia	12 065 zł	12 662 zł	-597 zł
Łączne koszty (z uwzg. RSS)	████████	████████	████████
Łączne koszty (bez uwzg. RSS)	████████		████████

łączne koszty inkrementalne wynoszą [redacted]). Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty lekowe atezolizumabu, wynoszące [redacted] w horyzoncie dożywotnym.

Kolejna Tabela 43 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 43. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria efektów	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem	CTH	Inkrementalny efekt
Mediana czasu przeżycia bez progresji [mies.]	7,6	4,8	2,8
Mediana czasu przeżycia całkowitego [mies.]	24,8	17,7	7,1
Odsetki przeżycia 5-letniego	21,2%	12,7%	8,6 p.p.
Uzyskany efekt w postaci lat życia (wartości dyskontowane)	3,39 LY	2,45 LY	0,94 LYG
Uzyskany efekt w postaci QALY (wartości dyskontowane)	2,32 QALY	1,64 QALY	0,68 QALY

Leczenie z wykorzystaniem atezolizumabu prowadzi do osiągnięcia istotnych korzyści klinicznych w postaci przedłużenia mediany czasu PFS o 2,8 miesiące oraz mediany czasu OS o 7,1 miesiące. Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie skojarzenia atezolizumabu z nab-paklitakselem zamiast standardowej chemioterapii prowadzi do wydłużenia liczby lat życia skorygowanych o jakość o ponad 40% (0,68 QALY).

Co warto podkreślić, terapia atezolizumabem prowadzi do istotnego przedłużenia życia pacjentek, co widoczne jest w inkrementalnym efekcie w postaci dodatkowych lat życia (**0,94 LYG**, po uwzględnieniu dyskontowania), a także zwiększeniu (z 13% do 21%) odsetków przeżycia 5-letniego.

6.2 Wyniki analizy podstawowej

6.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 44 przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jedną pacjentkę w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitak- selem	CTH	Inkrementalny efekt
Koszty lekowe Tecentriq	████████	██	████████
Koszty CTH	████████	1 051 zł	████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	48 931 zł	38 892 zł	10 039 zł
Całkowite koszty	████████	39 944 zł	████████
Wynik w postaci QALY	2,32 QALY	1,64 QALY	0,68 QALY
ICUR		████████	

Zastąpienie standardowej CTH leczeniem skojarzonym atezolizumab + nab-paklitaksel wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████

W porównaniu do standardowej CTH, skojarzenie z atezolizumabem jest interwencją o znacznie wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły **0,68 QALY**, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (mediana dłuższa o 2,3 miesiący), jak i przeżycia całkowitego (mediana dłuższa o 7,1 miesiący).

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████

6.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jedną pacjentkę w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem	CTH	Inkrementalny efekt
Koszty lekowe Tecentriq	██████████	████	██████████
Koszty CTH	██████████	1 051 zł	██████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	48 931 zł	38 892 zł	10 039 zł
Całkowite koszty	██████████	39 944 zł	██████████
Wynik w postaci QALY	2,32 QALY	1,64 QALY	0,68 QALY
ICUR		██████████	

Bez uwzględnienia RSS inkrementalne koszty lekowe Tecentriq ██████████

██

W wariacie bez uwzględnienia RSS wskaźnik ICUR wyniósł ██████████

██

██

6.3 Wyniki analizy progowej

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

██

██

██

██

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 46.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH.

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Tecentriq 840 mg		
Tecentriq 840 mg		

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

6.4 Analiza wrażliwości

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

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Analizy wrażliwości ze względu na schemat chemioterapii (ramię komparatora),
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

6.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 4.12.2 (str. 75). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

Wyniki analizy progowej przedstawiono odrębnie w Załączniku 12.7 (str. 128).

6.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 47. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
1	██████	0,647	██████	██████	██████	39 944 zł	2,291	1,643
2	██████	0,694	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,628
3	██████	0,670	██████	██████	██████	39 944 zł	2,282	1,611
4	██████	0,678	██████	██████	██████	39 819 zł	2,321	1,643
5	██████	0,678	██████	██████	██████	33 613 zł	2,321	1,643
6	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
7	██████	0,678	██████	██████	██████	38 087 zł	2,321	1,643
8	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
9	██████	0,678	██████	██████	██████	43 839 zł	2,321	1,643
10	██████	0,878	██████	██████	██████	39 944 zł	2,744	1,867

Tabela 48. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
1	██████	0,709	██████	██████	██████	39 944 zł	2,352	1,643
2	██████	0,662	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,659
3	██████	0,685	██████	██████	██████	39 944 zł	2,361	1,676
4	██████	0,678	██████	██████	██████	40 068 zł	2,321	1,643
5	██████	0,678	██████	██████	██████	46 275 zł	2,321	1,643
6	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
7	██████	0,678	██████	██████	██████	41 800 zł	2,321	1,643
8	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
9	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
10	██████	0,620	██████	██████	██████	39 944 zł	2,194	1,575

W jednokierunkowej analizie wrażliwości odnotowano rozrzut wartości ICUR od 168 do 238 tys. zł/QALY (wartość podstawowa: 218 tys. zł/QALY), tj. zmianę od -23% do 9% względem oszacowania podstawowego.

Najniższą wartość odnotowano w wariancie minimalnym scenariusza „10. Stopa dyskontowa (efekty)”, co wynikało ze znacznego wzrostu inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci QALY w tym scenariuszu (z 0,68 QALY do 0,88 QALY). Analogicznie, najwyższa wartość ICUR została osiągnięta w wariancie maksymalnym scenariusza „10. Użyteczność przed progresją (ATEZO+nab-P)”. Wpływ zmiany pozostałych parametrów modelu na wyniki analizy inkrementalnej był niewielki (zmiana ICUR nie przekraczała 5%).

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 49. Wyniki analizy scenariuszowej, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
S.1	██████	0,878	██████	██████	██████	43 839 zł	2,744	1,867
S.2	██████	0,721	██████	██████	██████	39 678 zł	2,321	1,600
S.3	██████	0,585	██████	██████	██████	38 089 zł	1,966	1,381
S.4	██████	0,524	██████	██████	██████	37 687 zł	1,845	1,321
S.5	██████	0,669	██████	██████	██████	38 095 zł	2,048	1,379
S.6	██████	0,674	██████	██████	██████	39 948 zł	2,317	1,643
S.7	██████	0,695	██████	██████	██████	39 793 zł	2,342	1,647
S.8	██████	0,678	██████	██████	██████	41 011 zł	2,321	1,643
S.9	██████	0,678	██████	██████	██████	39 832 zł	2,321	1,643
S.10	██████	0,646	██████	██████	██████	39 944 zł	2,267	1,621
S.11	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643



Analiza wrażliwości dla alternatywnych schematów chemioterapii

Wyniki AW z uwzględnieniem kosztów alternatywnych schematów CTH w ramieniu komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki AW dla alternatywnych schematów CTH, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
S.1	██████	0,678	██████	██████	██████	37 856 zł	2,321	1,643
S.2	██████	0,678	██████	██████	██████	39 372 zł	2,321	1,643
S.3	██████	0,678	██████	██████	██████	33 860 zł	2,321	1,643
S.4	██████	0,678	██████	██████	██████	34 166 zł	2,321	1,643
S.5	██████	0,678	██████	██████	██████	38 297 zł	2,321	1,643
S.6	██████	0,678	██████	██████	██████	40 868 zł	2,321	1,643
S.7	██████	0,678	██████	██████	██████	35 423 zł	2,321	1,643
S.8	██████	0,678	██████	██████	██████	39 364 zł	2,321	1,643
S.9	██████	0,678	██████	██████	██████	33 851 zł	2,321	1,643
S.10	██████	0,678	██████	██████	██████	33 783 zł	2,321	1,643
S.11	██████	0,678	██████	██████	██████	39 772 zł	2,321	1,643
S.12	██████	0,678	██████	██████	██████	34 277 zł	2,321	1,643
S.13	██████	0,678	██████	██████	██████	40 819 zł	2,321	1,643
S.14	██████	0,678	██████	██████	██████	47 604 zł	2,321	1,643
S.15	██████	0,678	██████	██████	██████	34 308 zł	2,321	1,643
S.16	██████	0,678	██████	██████	██████	37 723 zł	2,321	1,643

Ze względu na niewielki koszt CTH względem kosztów ocenianej interwencji, wartości ICUR w każdym z rozważanych scenariuszy nie różnią się znacząco od oszacowania podstawowego (zmiana maksymalnie o ■■■■ co pokazuje, że wybór schematu chemioterapii w analizie podstawowej nie miał istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

6.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka kierunek zmian wyników modelu, a także jego uzasadnienie jest analogiczne do przedstawionego dla sytuacji z uwzględnieniem RSS. Z tego powodu w poniższym rozdziale przedstawiono jedynie tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w analizie wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Podobnie jak w wariantcie z RSS, wyniki analizy wrażliwości rozbito na dwie kolejne tabele.

Tabela 51. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
1	■■■■■	0,647	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,291	1,643
2	■■■■■	0,694	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,321	1,628
3	■■■■■	0,670	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,282	1,611
4	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 819 zł	2,321	1,643
5	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	33 613 zł	2,321	1,643
6	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,321	1,643
7	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	38 087 zł	2,321	1,643
8	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,321	1,643
9	■■■■■	0,678	■■■■■	■■■■■	■■■■■	43 839 zł	2,321	1,643
10	■■■■■	0,878	■■■■■	■■■■■	■■■■■	39 944 zł	2,744	1,867

Tabela 52. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
1	██████	0,709	██████	██████	██████	39 944 zł	2,352	1,643
2	██████	0,662	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,659
3	██████	0,685	██████	██████	██████	39 944 zł	2,361	1,676
4	██████	0,678	██████	██████	██████	40 068 zł	2,321	1,643
5	██████	0,678	██████	██████	██████	46 275 zł	2,321	1,643
6	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
7	██████	0,678	██████	██████	██████	41 800 zł	2,321	1,643
8	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
9	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
10	██████	0,620	██████	██████	██████	39 944 zł	2,194	1,575

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wielokierunkowej (scenariuszowej) w wariacie bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53. Wyniki analizy scenariuszowej, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
S.1	██████	0,878	██████	██████	██████	43 839 zł	2,744	1,867
S.2	██████	0,721	██████	██████	██████	39 678 zł	2,321	1,600
S.3	██████	0,585	██████	██████	██████	38 089 zł	1,966	1,381
S.4	██████	0,524	██████	██████	██████	37 687 zł	1,845	1,321
S.5	██████	0,669	██████	██████	██████	38 095 zł	2,048	1,379
S.6	██████	0,674	██████	██████	██████	39 948 zł	2,317	1,643
S.7	██████	0,695	██████	██████	██████	39 793 zł	2,342	1,647
S.8	██████	0,678	██████	██████	██████	41 011 zł	2,321	1,643
S.9	██████	0,678	██████	██████	██████	39 832 zł	2,321	1,643
S.10	██████	0,646	██████	██████	██████	39 944 zł	2,267	1,621
S.11	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643

S.12	██████	0,678	██████	██████	██████	39 944 zł	2,321	1,643
------	--------	-------	--------	--------	--------	-----------	-------	-------

Analiza wrażliwości dla alternatywnych schematów chemioterapii

Wyniki AW z uwzględnieniem kosztów alternatywnych schematów CTH w ramieniu komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Wyniki AW dla alternatywnych schematów CTH, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite			
	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Koszty lekowe Tecentriq	Całkowite koszty (ATEZO+nab-P)	Całkowite koszty (CTH)	Całkowite QALY (ATEZO+nab-P)	Całkowite QALY (CTH)
S.1	██████	0,678	██████	██████	██████	37 856 zł	2,321	1,643
S.2	██████	0,678	██████	██████	██████	39 372 zł	2,321	1,643
S.3	██████	0,678	██████	██████	██████	33 860 zł	2,321	1,643
S.4	██████	0,678	██████	██████	██████	34 166 zł	2,321	1,643
S.5	██████	0,678	██████	██████	██████	38 297 zł	2,321	1,643
S.6	██████	0,678	██████	██████	██████	40 868 zł	2,321	1,643
S.7	██████	0,678	██████	██████	██████	35 423 zł	2,321	1,643
S.8	██████	0,678	██████	██████	██████	39 364 zł	2,321	1,643
S.9	██████	0,678	██████	██████	██████	33 851 zł	2,321	1,643
S.10	██████	0,678	██████	██████	██████	33 783 zł	2,321	1,643
S.11	██████	0,678	██████	██████	██████	39 772 zł	2,321	1,643
S.12	██████	0,678	██████	██████	██████	34 277 zł	2,321	1,643
S.13	██████	0,678	██████	██████	██████	40 819 zł	2,321	1,643
S.14	██████	0,678	██████	██████	██████	47 604 zł	2,321	1,643
S.15	██████	0,678	██████	██████	██████	34 308 zł	2,321	1,643
S.16	██████	0,678	██████	██████	██████	37 723 zł	2,321	1,643

Ze względu na niewielki koszt CTH względem kosztów ocenianej interwencji, wartości ICUR w każdym z rozważanych scenariuszy nie odbiegają znacząco od oszacowania podstawowego (zmiana max o ██████ co pokazuje, że wybór schematu chemioterapii w analizie podstawowej nie miał istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

6.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 4.12.3 (str. 77). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

6.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oszacowania średnich wartości, wraz z 95% przedziałem ufności wyznaczonym w oparciu o wartości 2,5 i 97,5% percentyla) w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

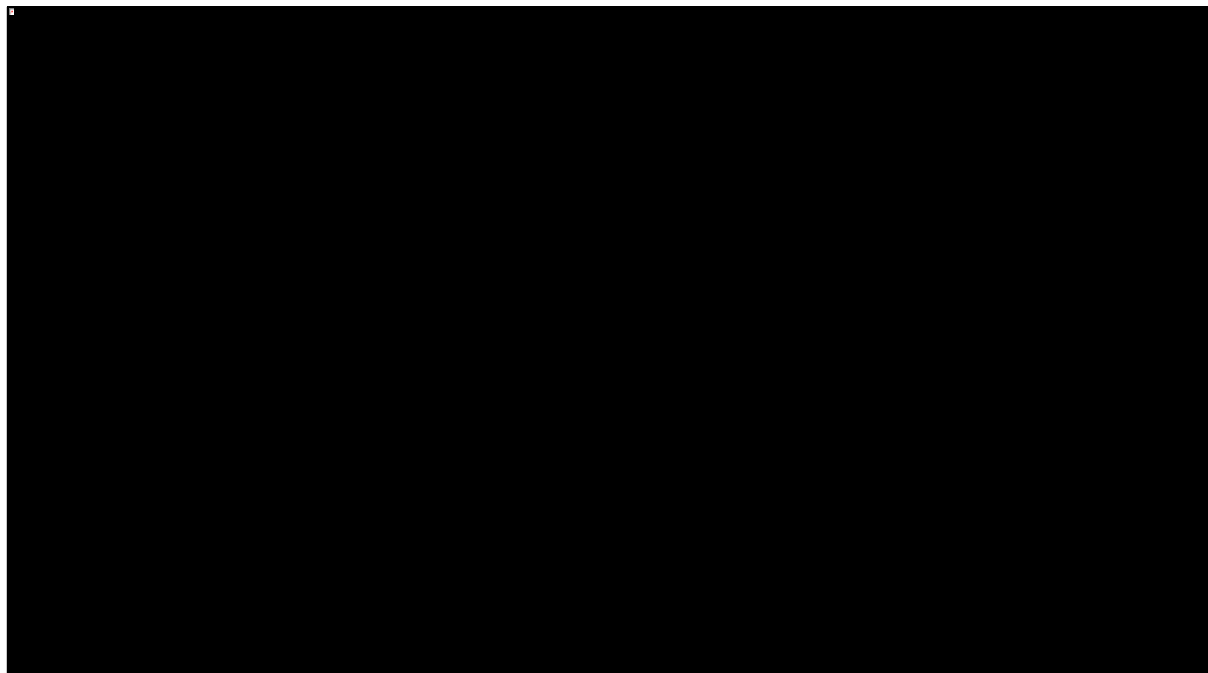
Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem	CTH	Różnica
Całkowite koszty [średnia (95% CI)] [zł]	██████████	40 364 (36 033; 45 007)	██████████
QALY [średnia (95% CI)]	2,330 (1,898; 2,800)	1,650 (1,358; 1,976)	0,679 (0,541; 0,826)
ICUR	██████████	██████████	██████████

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████

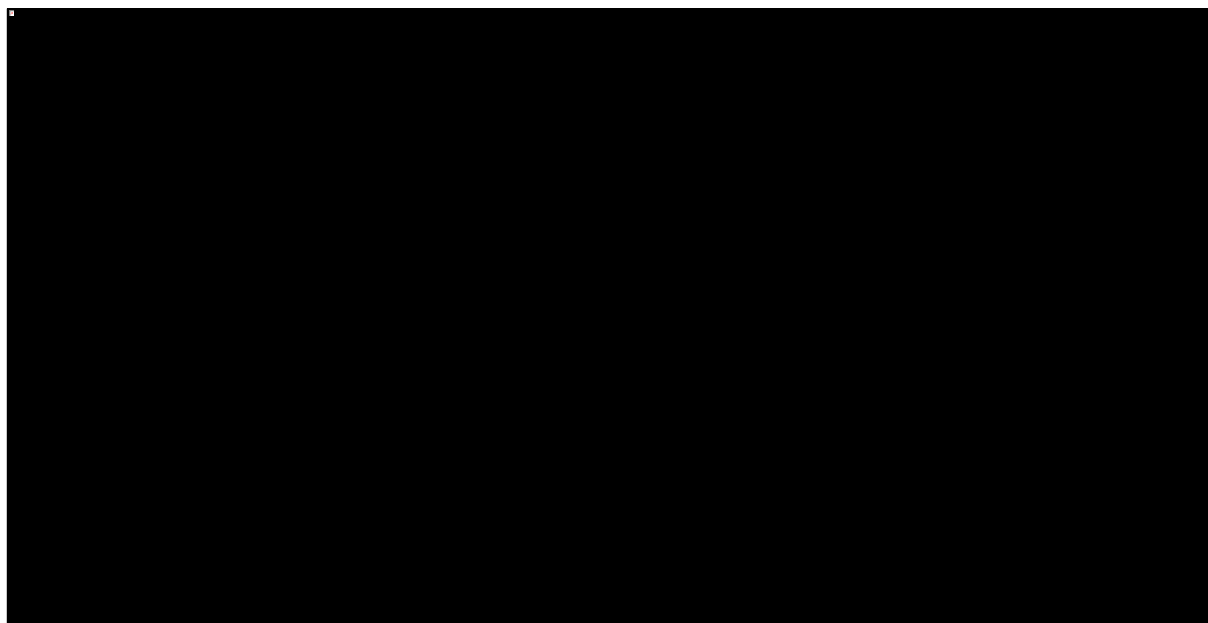
Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 8. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).



Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 9. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.



6.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariacie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

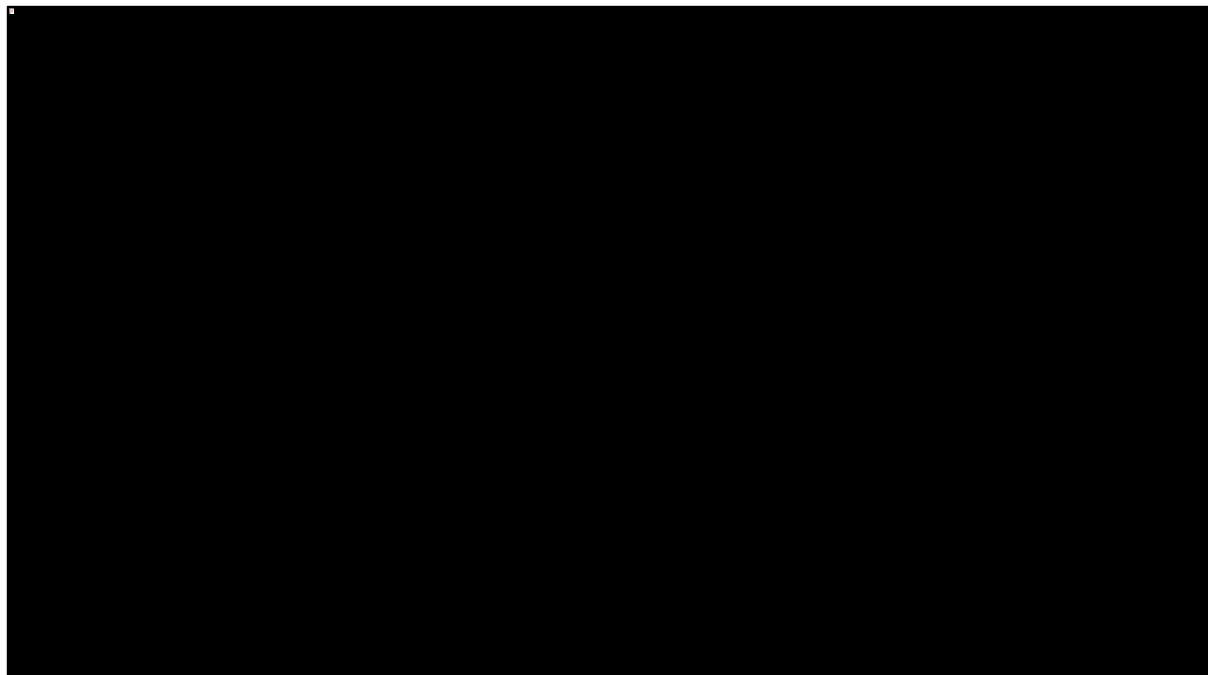
Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem	CTH	Inkrementalny efekt
Całkowite koszty [średnia (95% CI)] [zł]		40 321 (35 777; 45 207)	
QALY [średnia (95% CI)]	2,320 (1,913; 2,755)	1,643 (1,372; 1,959)	0,677 (0,544; 0,811)
ICUR			

Wskaźnik ICUR wyniósł

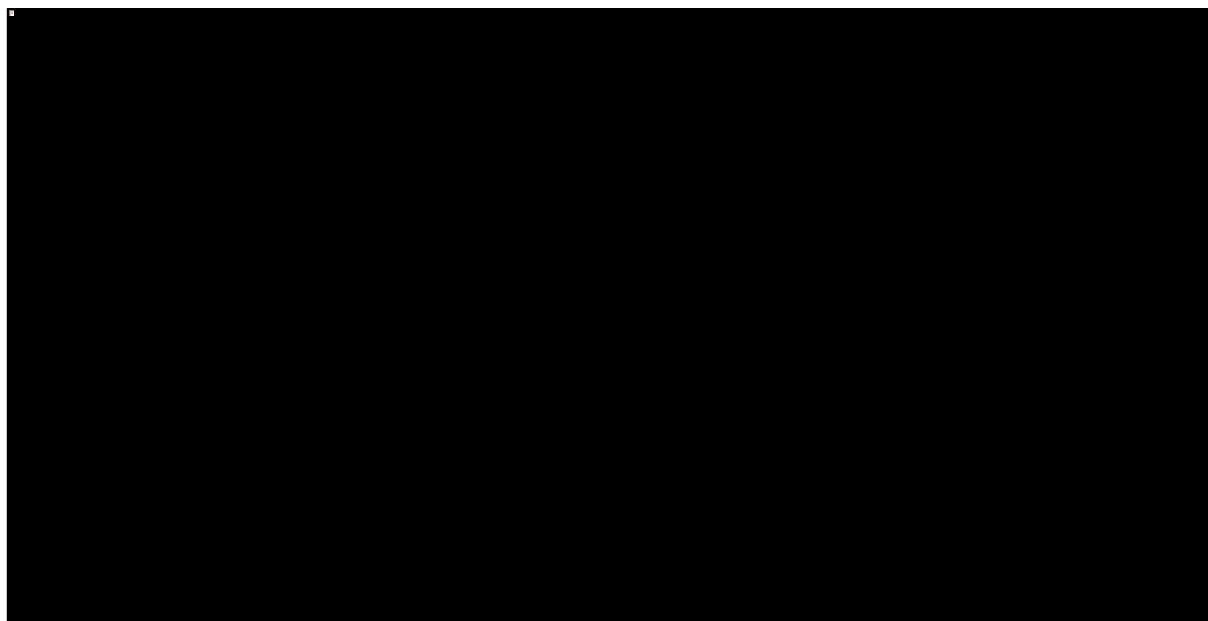
Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).



Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 11. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.



7 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA): ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH

7.1 Wyniki – wariant podstawowy CMA

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem oraz pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w skojarzeniu z CTH, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Tecentriq, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.

Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów (ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH)
Atezolizumab + nab-paklitaksel	Pembrolizumab +CTH	
██████████	██████████	██████████

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oszacowano na [REDACTED]

Szczegółową strukturę kosztów ocenianych immunoterapii przedstawia Tabela 58.

Tabela 58. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów (ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH)
	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Pembrolizumab +CTH	
Koszty immunoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty CTH	[REDACTED]	1 580 zł	[REDACTED]
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	2 768 zł	2 377 zł	391 zł
Koszty podania leków	15 211 zł	15 222 zł	-12 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 695 zł	1 466 zł	229 zł
Koszty rutynowej opieki	1 169 zł	1 557 zł	-388 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	16 023 zł	16 023 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	12 065 zł	12 065 zł	0 zł

7.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) i pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda), bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla Tecentriq, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.

Koszty terapii jednej pacjentki	Różnica kosztów (ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH)	
	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Pembrolizumab +CTH
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oszacowano na [REDACTED]

Szczegółową strukturę kosztów ocenianych immunoterapii przedstawia Tabela 60.

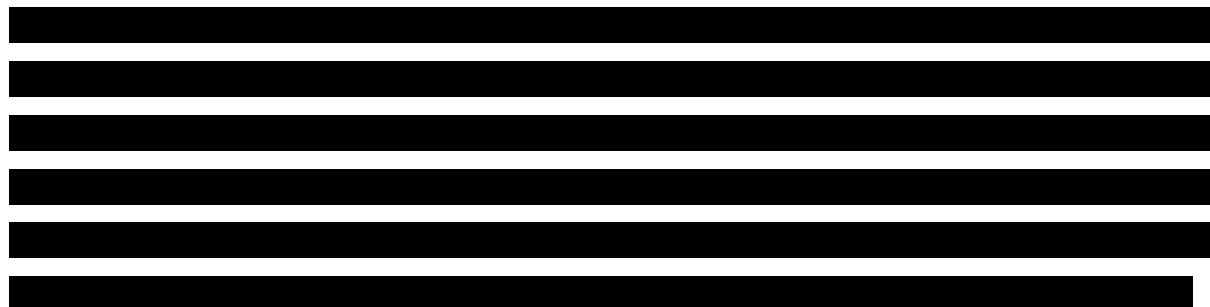
Tabela 60. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów (ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH)
	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Pembrolizumab +CTH	
Koszty immunoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty CTH	[REDACTED]	1 580 zł	[REDACTED]
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	2 768 zł	2 377 zł	391 zł
Koszty podania leków	15 211 zł	15 222 zł	-12 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 695 zł	1 466 zł	229 zł
Koszty rutynowej opieki	1 169 zł	1 557 zł	-388 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	16 023 zł	16 023 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	12 065 zł	12 065 zł	0 zł

7.2 Wyniki – analiza progowa CMA

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając maksymalną cenę zbytu netto jednostkowego

opakowania produktu leczniczego Tecentriq 840 mg, przy której koszt stosowania ocenianej interwencji (ATEZO+nab-P) jest nie wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej (PEMBRO+CTH).



Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 61.

Tabela 61. Wyniki analizy progowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH.

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Wariant z uwzględnieniem RSS		
Tecentriq 840 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS		
Tecentriq 840 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

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

7.3 Wyniki – analiza wrażliwości CMA

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Tecentriq. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Scenariuszowa/wielokierunkowa analiza wrażliwości CMA.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.2	Log-logistyczny ogon krzywej czasu leczenia	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna log-logistyczna	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.3	Alternatywny punkt odcięcia estymatora K-M czasu leczenia	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza, odcięcie danych K-M po osiągnięciu liczebności at-risk <10%	<u>Krzywe ToT</u> K-M + krzywa parametryczna wykładnicza, odcięcie danych K-M po 18 miesiącach obserwacji	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.4	Brak ograniczenia dla czasu leczenia PEMBRO	Maksymalny czas leczenia PEMBRO:2 lata	Maksymalny czas leczenia PEMBRO:bez ograniczeń	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.5	Stosowanie ATEZO co 4 tygodnie	<u>Dawkowanie ATEZO</u> 840 mg co 2 tygodnie	<u>Dawkowanie ATEZO</u> 1680 mg (2 × 840 mg) co 4 tygodnie	Alternatywny schemat dawkowania produktu Tecentriq 840 mg dopuszczony w ChPL Tecentriq
S.6	Stosowanie PEMBRO co 3 tygodnie	<u>Dawkowanie PEMBRO</u> 200 mg co 3 tyg. (64%) lub 400 mg co 6 tyg. (36%)	<u>Dawkowanie PEMBRO</u> 200 mg co 3 tyg. (100%)	Alternatywny schemat dawkowania produktu Keytruda mg dopuszczony w ChPL
S.7	Stosowanie PEMBRO co 6 tygodni	<u>Dawkowanie PEMBRO</u> co 3 tyg. (64%) lub co 6 tyg. (36%)	<u>Dawkowanie PEMBRO</u> 400 mg co 6 tyg. (100%)	Alternatywny schemat dawkowania produktu Keytruda mg dopuszczony w ChPL
S.8	Brak różnic w kosztach zdarzeń niepożądanych	<u>Koszty AE</u> ATEZO+nab-P: 1 694,86 zł PEMBRO+CTH: 1 466,33 zł	<u>Koszty AE</u> ATEZO+nab-P: 1 694,86 zł PEMBRO+CTH: 1 694,86 zł	Wariant uzasadniony brakiem różnic w porównaniu pośrednim (AKL Tecentriq 2022)
S.9	Cena pembrolizumabu z przetargów	██████████	██████████	██████████

Wyniki AW przedstawiono poniżej, kolejno w wariancie z uwzględnieniem RSS (Rozdział 7.3.1) oraz bez RSS (Rozdział 7.3.2).

7.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) oraz pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq 840 mg
	Atezolizumab + nab-paklitaxsel	w tym koszt ref. Tecentriq	Pembrolizumab + CTH		
S.1					
S.2					
S.3					
S.4					
S.5					
S.6					
S.7					
S.8					
S.9					

7.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) oraz pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq 840 mg
	Atezolizumab + nab-paklitaxsel	w tym koszt ref. Tecentriq	Pembrolizumab + CTH		
S.1					
S.2					
S.3					
S.4					
S.5					

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq 840 mg
	Atezolizumab + nab-paklitaksel	w tym koszt ref. Tecentriq	Pembrolizumab + CTH		
S.6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
S.7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
S.8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
S.9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021); zob. Tabela 65.

Tabela 65. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

Wskaźnik	Wynik kalkulacji
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (ATEZO+nab-P)	[REDACTED]
Koszt stosowania technologii opcjonalnych <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna (schemat co 7 dni) doksorubicyna (schemat co 21 dni) paklitaksel (schemat co 7 dni) paklitaksel (schemat 3x co 28 dni) docetaksel gemcytabina epirubicyna (schemat co 7 dni) epirubicyna (schemat co 21 dni) cisplatyna (schemat co 7 dni) 	[REDACTED]

	Wskaźnik	Wynik kalkulacji
	cisplatyna (schemat co 21 dni)	████████
	kapecytabina	████████
	karboplatyna (schemat co 7 dni)	████████
	karboplatyna (schemat co 21 dni)	████████
	winorelbina i.v.	████████
	winorelbina p.o.	████████
	AC (doksorubicyna + cyklofosfamid)	████████
	Wynik zdrowotny wnioskowanej technologii (ATEZO+nab-P)	████████
	Wynik zdrowotny technologii opcjonalnych	████████
	doksorubicyna (schemat co 7 dni)	████████
	doksorubicyna (schemat co 21 dni)	████████
	paklitaksel (schemat co 7 dni)	████████
	paklitaksel (schemat 3x co 28 dni)	████████
	docetaksel	████████
	gemcytabina	████████
	epirubicyna (schemat co 7 dni)	████████
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnych	epirubicyna (schemat co 21 dni)	████████
	cisplatyna (schemat co 7 dni)	████████
	cisplatyna (schemat co 21 dni)	████████
	kapecytabina	████████
	karboplatyna (schemat co 7 dni)	████████
	karboplatyna (schemat co 21 dni)	████████
	winorelbina i.v.	████████
	winorelbina p.o.	████████
	AC (doksorubicyna + cyklofosfamid)	████████
	Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania *	████████
	CZN Tecentriq® 840 mg, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	████████

9 Ograniczenia analizy

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

Definicja komparatora

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2022*) za właściwy komparator dla ocenianej interwencji uznano chemioterapię. Zgodnie z obecną praktyką kliniczną w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi rekomenduje się stosowanie schematów zawierających antracykliny bądź monoterapii z wykorzystaniem leku z grupy taksoidów. Wyniki badania rynku przeprowadzonego w polskich ośrodkach wskazują, że w praktyce klinicznej stosunkowo często stosowane są również schematy wielolekowe oparte o antracykliny i/lub taksoidy (*IQVIA 2019*).

W rejestracyjnym badaniu III fazy *IMpassion130*, produkt Tecentriq 840 mg stosowano w połączeniu oraz porównano z nab-paklitakselem, lekiem z grupy taksoidów będącym specjalną formacją paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Biorąc pod uwagę, że nab-paklitaksel nie jest refundowany w Polsce we wskazaniu leczenia raka piersi (*MZ 20/12/2021*), a obie formacje paklitakselu (standardowa i nanocząsteczkowa) mają porównywalną skuteczność w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (*AKL Tecentriq 2022*), w analizie podstawowej w ramieniu komparatora uwzględniono koszty klasycznego paklitakselu zachowując parametry efektywności klinicznej pochodzące z ramienia nab-paklitakselu w badaniu *IMpassion130*. Zważywszy jednak, że koszty CTH są niewielkie w stosunku do kosztów refundacji leku Tecentriq, przyjęcie kosztów klasycznego paklitakselu jako reprezentanta standardowej CTH nie wpływa na wydatki inkrementalne w analizie, co potwierdziła przeprowadzona analiza wrażliwości (zob. Rozdział 6.4.1).

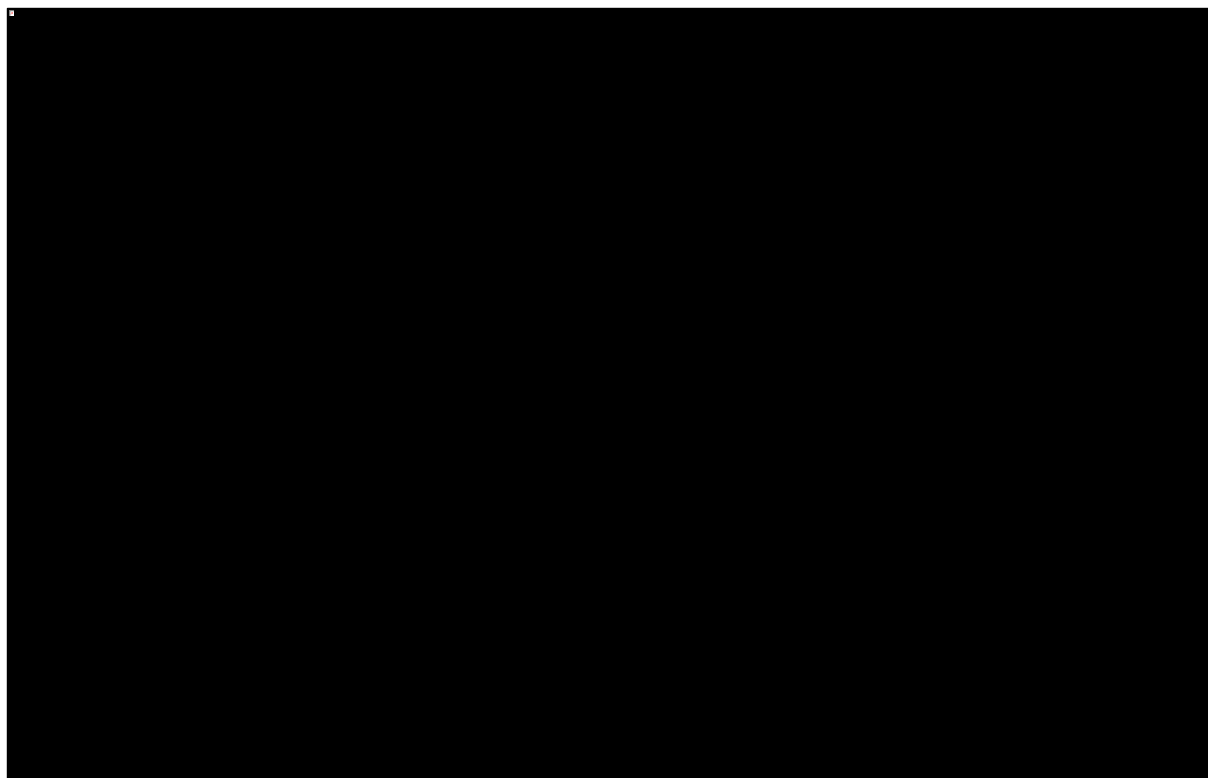
Różnice w przyjętych modelach parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia

W analizie przeżycia ekstrapolowano krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone w badaniu *IMpassion130* przy pomocy modeli parametrycznych. Do tego celu wykorzystano następujące modele:

- Przeżycie całkowite (OS): Krzywa log-logistyczna;
- Przeżycie wolne od progresji (PFS): Krzywa log-logistyczna;
- Czas trwania leczenia (ToT): Estymator K-M przedłużony krzywą wykładniczą.

Wybierając dany model parametryczny kierowano się formalnymi kryteriami statystycznymi (kryterium informacyjnym Akaike oraz Bayesa), wizualnym dopasowaniem przebiegu krzywych do obserwowanych danych oraz kliniczną walidacją odsetków przeżycia długoterminowego. Dopasowane krzywe w każdym przypadku uznano za najlepszy sposób ekstrapolacji. Przyjęcie różnych modeli parametrycznych w ramach jednego modelu farmakoekonomicznego może prowadzić do błędnych wniosków, w szczególności w przypadku kiedy krzywa PFS przecina się z krzywą OS (analogicznie krzywa PFS przecina się z krzywą ToT). Dopasowane krzywe nie cechują się powyższym zachowaniem, co przedstawiono na przykładzie ramienia atezolizumabu na Wykres 12. Znacząco ogranicza to więc niepewności związane z przyjętymi modelami parametrycznymi.

Wykres 12. Wykorzystywane w modelu krzywe przeżycia (ramię atezolizumabu).



10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq 840 mg) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w pierwszej linii leczenia systemowego chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego potrójnie ujemnego raka piersi. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było rejestracyjne, randomizowane badanie kliniczne III fazy *IMpassion130* (główna publikacja *Schmid 2018*). Jako podstawowy komparator w analizie kosztów-użyteczności przyjęto leczenie z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, dla której jako reprezentatywny przyjęto schemat leczenia paklitakselem w monoterapii. Dodatkowo, w ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie kosztów wnioskowanej technologii z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, innym schematem opartym na immunoterapii zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego TNBC.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej zarówno wnioskowanej interwencji (ATEZO+nab-P) oraz komparatora (CTH) przyjęto za badaniem *IMpassion130*. Analizę przeżycia – całkowitego, wolnego od progresji oraz czasu do zakończenia leczenia – przeprowadzono w standardowy dla raportów HTA sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu najczęściej wykorzystywane modele parametryczne. Z badania *IMpassion130* zaczerpnięto również dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Rozdział 4.8, str. 39).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentek w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego raka piersi (Rozdział 4.3, str. 3625).

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty kolejnej linii leczenia i koszty opieki końca życia (Rozdział 4.9, str. 48).

Model ekonomiczny przeszedł pozytywnie walidację zewnętrzną, w ramach której porównano projekcje modelu z wynikami prezentowanymi w innych źródłach w zakresie odsetków przeżycia 5-letniego oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (Rozdział 4.11.3, str. 71).

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu znalezienie analiz ekonomicznych odnaleziono publikowanych 11 badań ekonomicznych (w tym 8 pełnych publikacji oraz 3 abstrakty konferencyjne), które spełniały kryteria włączenia do przeglądu (Rozdział 3, str. 23).

Każdy z odnalezionych dokumentów przedstawiał analizę kosztów-efektywności (w większości analiz wykonano równoległe CUA dla zyskanych QALY oraz CEA dla zyskanych lat życia). Oceny zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego Japonii (*Chisaki 2021*), Francji (*Gherardi 2019*), Rosji (*Kolbin 2019*), Stanów Zjednoczonych (*Li 2020, Weng 2020, Wu 2020, Salans 2020*), Chin (*Liu 2021, Weng 2020*), Singapuru (*Phua 2020*) oraz Austrii (*Pichler 2021*).

W każdej z analiz odnaleziono wyniki dla populacji chorych na zaawansowanego TNBC z ekspresją PD-L1. W analizach *Giuliani 2021, Li 2020, Liu 2021, Pichler 2021, Weng 2020* i *Wu 2020* wyniki dla pacjentek z ekspresją PD-L1 przedstawiono jako analizę w podgrupie wśród szerszej populacji badanych (chore na TNBC lub pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami guzów litych) – na potrzeby niniejszego raportu w tabeli powyżej przedstawiono jedynie wyniki w populacji docelowej analizy.

W analizie *Gherardi 2019* autorzy dokonali porównania efektywności ekonomicznej leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem w zestawieniu z wieloma komparatorami: paklitakselem oraz

terapiami skojarzonymi bewacyzumab+paklitaksel i kapecytabiną+paklitaksel. W pozostałych analizach porównywano atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem z nab-paklitakselem w monoterapii.

Model przedstawiony w analizach *Chisaki 2021*, *Kolbin 2019*, *Li 2020*, *Weng 2020* oraz *Wu 2020* oraz *Salans* miał strukturę modelu Markowa, natomiast w *Gherardi 2019*, *Liu 2021*, *Phua 2020*, *Pichler 2021* zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). W obu typach modeli wyróżniano trzy stany: przeżycie wolne od progresji choroby, progresję choroby oraz zgon chorego. W publikacji *Giuliani 2021* nie zastosowano modelowania – efekty przyjęto na poziomie median przeżycia całkowitego chorych z badania *IMpassion130*, natomiast koszty oszacowano w oparciu o mediany czasu leczenia.

W każdej z odnalezionych analiz terapia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest droższa, ale i skuteczniejsza w porównaniu do leczenia komparatorem – dodatkowy efekt zdrowotny ocenianej interwencji wynosił od 0,30 do 0,852 QALY, co oznacza, że efekt uzyskany w niniejszej analizie (0,68 QALY w wariancie podstawowym) zawiera się w powyższym zakresie.

11 Wnioski końcowe

Terapia atezolizumabem wiąże się z wysokim inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci 0,68 QALY w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w horyzoncie dożywoć. Przeprowadzone modelowanie przebiegu leczenia wskazują, że obecnie stosowana chemioterapia jest leczeniem o niskiej skuteczności, co potwierdzają również wyniki badań klinicznych. Mediana PFS w modelu uległa znacznemu przedłużeniu w ramieniu atezolizumabu (z 4,8 miesięcy w ramieniu chemioterapii (standardowej CTH) do 7,6 miesięcy w ramieniu atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem), zaś mediana czasu przeżycia całkowitego wzrosła o 7,1 miesięcy (z 17,7 do 24,8 miesięcy).

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji atezolizumabu znacznie poszerzałaby możliwości terapeutyczne u pacjentek z zaawansowanym potrójnie ujemny rakiem piersi. Obecnie nie są refundowane w Polsce żadne nowoczesne technologie lekowe w rozważanym wskazaniu, w związku z czym refundacja leku Tecentriq stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne w tej grupie pacjentek. Aktualną praktyką kliniczną stosowaną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi jest chemioterapia z wykorzystaniem leków z grupy antracyklin bądź taksoidów. Atezolizumab + nab-paklitaksel cechują się znacznie wyższą skutecznością, zarówno w kontekście przedłużania czasu przeżycia bez progresji, czasu przeżycia całkowitego jak i również odsetka obiektywnych odpowiedzi (w grupie pacjentek z ekspresją PD-L1 wyniósł on 59% (CI: 52-66%) w ramieniu atezolizumabu oraz 43% (CI: 35-50%) w ramieniu standardowej CTH).

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 66. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

12.3 Ceny jednostkowe substancji czynnych z katalogu chemioterapii

Tabela 68. Ceny jednostkowe substancji czynnych z katalogu chemioterapii.

Substancja czynna	Koszt / 1 mg [zł]	Źródło
Cisplatyna	0,507747	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Cyklofosfamid	0,057701	Cena przetargowa (https://platformazakupowa.pl/transakcja/522139)
Docetaksel	0,778965	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Dokсорubicyna	0,645125	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Epirubicyna	1,769956	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Gemcytabina	0,047146	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Kapcytabina	0,004536	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Karboplatyna	0,216949	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Paklitaksel	0,353256	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Winorelbina i.v.	2,072073	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)
Winorelbina p.o.	6,079268	DGL 31/01/2022 (średni koszt za okres 01-11.2021)

12.4 Koszty alternatywnych schematów CTH (analiza wrażliwości)

Tabela 69. Koszty schematów CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnionych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Schemat CTH	Schemat dawkowania	Koszt leków / cykl 7-dniowy [zł]	Koszt podania leków / cykl 7-dniowy [zł] *
Analiza podstawowa			
Paklitaksel (PXL) w monoterapii (schemat co 7 dni)	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	48,80 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Analiza wrażliwości – alternatywne schematy			
Paklitaksel (PXL) w monoterapii (schemat 3x co 28 dni)	90 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	54,31 zł (naliczane przez 3 kolejne cykle, następnie przerwa na 1 cykl)	390 zł (naliczane przez 3 kolejne cykle, następnie przerwa na 1 cykl)
Dokсорubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 7 dni)	20 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	22,04 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Dokсорubicyna (DOX) w monoterapii (schemat co 21 dni)	60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	66,12 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Schemat CTH	Schemat dawkowania	Koszt leków / cykl 7-dniowy [zł]	Koszt podania leków / cykl 7-dniowy [zł] *
Docetaksel w monoterapii	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	106,45 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)
Gemcytabina w monoterapii	1 000 mg/m ² i.v. dni 1., 8. i 15. co 28 dni	80,54 zł (naliczane przez 3 kolejne cykle, następnie przerwa na 1 cykl)	390 zł (naliczane przez 3 kolejne cykle, następnie przerwa na 1 cykl)
Epirubicyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	30 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	90,70 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Epirubicyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	90 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	272,11 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)
Cisplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	21,68 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Cisplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	75 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	65,05 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)
Kapecytabina w monoterapii	1 250 mg/m ² p.o. 2x/dziennie, dni 1-14 co 21 dni	135,60 zł (naliczane przez 2 kolejne cykle, następnie przerwa na 1 cykl)	181 zł (naliczane co 3 cykl)
Karboplatyna w monoterapii (schemat co 7 dni)	AUC2 i.v. dzień 1. co 7 dni **	40,39 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Karboplatyna w monoterapii (schemat co 21 dni)	AUC6 i.v. dzień 1. co 21 dni **	121,17 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)
Winorelbina i.v. w monoterapii	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dn	88,49 zł (naliczane w każdym cyklu)	390 zł (naliczane w każdym cyklu)
Winorelbina p.o. w monoterapii	70 mg/m ² p.o. dzień 1. co 7 dni	726,93 zł (naliczane w każdym cyklu)	181 zł (naliczane co 3 cykl)
Doksorubicyna + cyklofosfamid (AC)	DOX: 60 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni CTX: 600 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	125,26 zł (naliczane co 3 cykl)	390 zł (naliczane co 3 cykl)
Mieszany	Jednakowy udział (po 6,25%) powyższych schematów	Średnia arytmetyczna z powyższych schematów	Średnia arytmetyczna z powyższych schematów

* w przypadku schematów podawanych doustnie (kapecytabina, winorelbina p.o.) założono rozliczenie świadczenia „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” z katalogu świadczeń podstawowych (zał 1e do NFZ 72/2021/DGL) raz na 21 dni, a dla schematów i.v. – jednodniową hospitalizację (świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” z ww. katalogu) w każdym dniu podania leku

** dawkę karboplatyny przeliczono na mg za pomocą formuły Calverta w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentek z badania *IMPas-sion130*

12.5 Estymator Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia

Tabela 70. Estymator K-M czasu leczenia ATEZO+nab-P oraz nab-paklitakselu w badaniu IMpassion130.

Atezolizumab			Nab-paklitaksel (z ATEZO)			Nab-paklitaksel (monoterapia)		
miesiąc	L. pacj. <i>at-risk</i>	TTOT	miesiąc	L. pacj. <i>at-risk</i>	TTOT	miesiąc	L. pacj. <i>at-risk</i>	TTOT
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Atezolizumab		Nab-paklitaksel (z ATEZO)			Nab-paklitaksel (monoterapia)				
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■			

12.6 Umieralność w populacji ogólnej

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia w 2019 roku (GUS 2020). Cykliczne (7-dniowe) prawdopodobieństwa zgonu wyznaczono w następujących krokach:

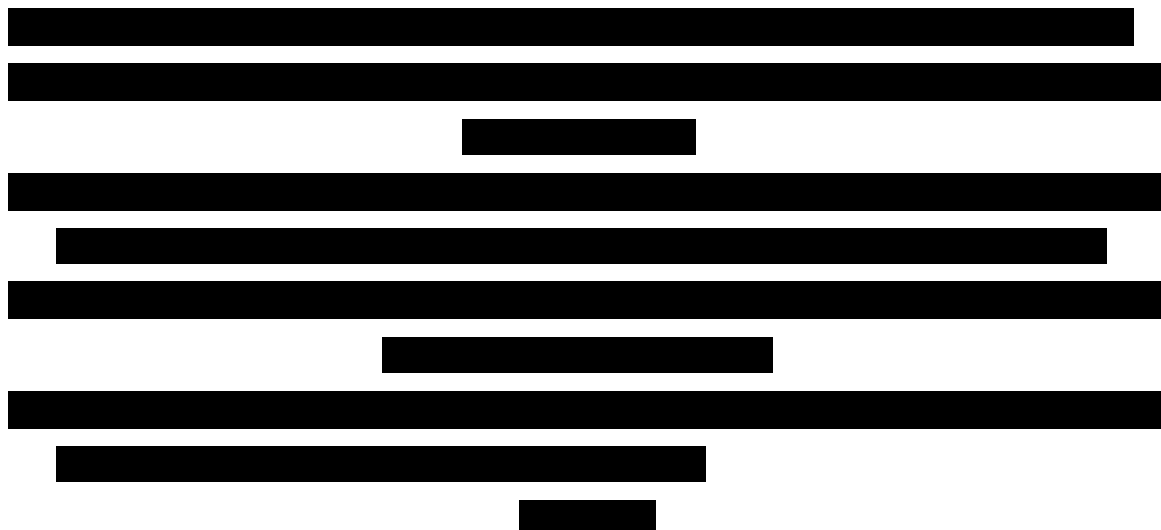


Tabela 71. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (GUS 2020).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu / cykl 7-dniowy	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu / cykl 7-dniowy	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu / cykl 7-dniowy
54	0,00007	70	0,00031	86	0,00191
55	0,00007	71	0,00034	87	0,00212
56	0,00008	72	0,00037	88	0,00235
57	0,00009	73	0,00041	89	0,00260
58	0,00010	74	0,00045	90	0,00288
59	0,00012	75	0,00049	91	0,00320
60	0,00013	76	0,00054	92	0,00354
61	0,00014	77	0,00059	93	0,00392
62	0,00016	78	0,00065	94	0,00433
63	0,00017	79	0,00072	95	0,00477
64	0,00018	80	0,00082	96	0,00524
65	0,00020	81	0,00094	97	0,00575
66	0,00022	82	0,00110	98	0,00630
67	0,00024	83	0,00128	99	0,00689
68	0,00026	84	0,00148	100	0,00752
69	0,00028	85	0,00169		

12.7 Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej

W niniejszym załączniku przedstawiono wyniki analizy progowej w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości (jednokierunkowej oraz scenariuszowej).

Tabela 72. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Tecentriq 840, cena netto z uwzględnieniem RSS	Tecentriq 840, cena netto bez uwzględnienia RSS	Tecentriq 840, cena netto z uwzględnieniem RSS	Tecentriq 840, cena netto bez uwzględnienia RSS
1	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	██████	██████

Tabela 73. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Tecentriq 840, cena netto z uwzględnieniem RSS	Tecentriq 840, cena netto bez uwzględnienia RSS
S.1	██████	██████
S.2	██████	██████
S.3	██████	██████
S.4	██████	██████
S.5	██████	██████
S.6	██████	██████
S.7	██████	██████
S.8	██████	██████
S.9	██████	██████
S.10	██████	██████
S.11	██████	██████
S.12	██████	██████

Tabela 74. Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości dla alternatywnych schematów CTH.

Scenariusz	Tecentriq 840, cena netto z uwzględnieniem RSS	Tecentriq 840, cena netto bez uwzględnienia RSS
S.1	██████	██████
S.2	██████	██████
S.3	██████	██████
S.4	██████	██████
S.5	██████	██████
S.6	██████	██████
S.7	██████	██████
S.8	██████	██████
S.9	██████	██████
S.10	██████	██████
S.11	██████	██████
S.12	██████	██████
S.13	██████	██████
S.14	██████	██████
S.15	██████	██████
S.16	██████	██████

Spis Tabel

Tabela 1. Schematy CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	19
Tabela 2. Aktualne warunki refundacji leku Tecentriq 1200 mg.....	21
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq 840 mg (atezolizumab).....	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Embase.....	24
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Pubmed.....	24
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq – Cochrane Library.....	25
Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki włączonych badań.....	26
Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	32
Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.....	40
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.....	41
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.....	42
Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT.....	44
Tabela 13. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.....	48
Tabela 14. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	49
Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed) - aktualizacja z dnia 09.12.2021 r.....	50
Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.....	52
Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy.....	58
Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Tecentriq 840 mg.....	60
Tabela 19. Koszt atezolizumabu w przeliczeniu na cykl leczenia.....	60
Tabela 20. Koszt chemioterapii w przeliczeniu na cykl leczenia.....	61
Tabela 21. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka piersi.....	62
Tabela 22. Koszt podania leków w schematach ATEZO+nab-P i CTH.....	63
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do NFZ 190/2021).	64
Tabela 24. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 72/2021).....	65
Tabela 25. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.....	65
Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjentkę.....	65
Tabela 27. Tygodniowe koszty dalszego leczenia (koszty substancji czynnych).....	66
Tabela 28. Tygodniowe koszty dalszego leczenia - łącznie.....	67
Tabela 29. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii ATEZO+nab-P lub CTH.....	68
Tabela 30. Koszty opieki w stanach zdrowotnych.....	69

Tabela 31. Koszty opieki w stanie terminalnym.....	70
Tabela 32. Porównanie wyników modelu z danymi z bazy SEER.	72
Tabela 33. Porównanie wyników modelu z badaniami RCT z zastosowaniem CTH w rozważanym wskazaniu.	72
Tabela 34. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	73
Tabela 35. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).....	75
Tabela 36. Scenariuszowa/wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	76
Tabela 37. Schematy CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	77
Tabela 38. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	78
Tabela 39. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu.	80
Tabela 40. Ceny jednostkowe pembrolizumabu na podstawie danych z przetargów (https://platformazakupowa.pl/).....	81
Tabela 41. Zestawienie parametrów CMA – analiza podstawowa.	84
Tabela 42. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	86
Tabela 43. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	87
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.....	88
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.....	89
Tabela 46. Wyniki analizy progowej CUA, ATEZO+nab-P vs CTH.	90
Tabela 47. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.....	91
Tabela 48. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.....	91
Tabela 49. Wyniki analizy scenariuszowej, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.	92
Tabela 50. Wyniki AW dla alternatywnych schematów CTH, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.....	94
Tabela 51. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.	95
Tabela 52. Wyniki OWSA, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.....	96
Tabela 53. Wyniki analizy scenariuszowej, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.	96
Tabela 54. Wyniki AW dla alternatywnych schematów CTH, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.	97
Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.	98
Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.	100
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.	102
Tabela 58. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.	103
Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.	103
Tabela 60. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.	104
Tabela 61. Wyniki analizy progowej CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH.	105
Tabela 62. Scenariuszowa/wielokierunkowa analiza wrażliwości CMA.....	105
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, z uwzględnieniem RSS.	107

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości CMA, ATEZO+nab-P vs PEMBRO+CTH, bez uwzględnienia RSS.	107
Tabela 65. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.	108
Tabela 66. Autorzy analizy ekonomicznej.	115
Tabela 67. Zakres programu „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C50).	116
Tabela 68. Ceny jednostkowe substancji czynnych z katalogu chemioterapii.	121
Tabela 69. Koszty schematów CTH zaawansowanego TNBC (ramię komparatora) uwzględnionych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	121
Tabela 70. Estymator K-M czasu leczenia ATEZO+nab-P oraz nab-paklitakselu w badaniu IMpassion130.	123
Tabela 71. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (GUS 2020).	127
Tabela 72. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	128
Tabela 73. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.	128
Tabela 74. Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości dla alternatywnych schematów CTH.	129

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Tecentriq.....	25
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	38
Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.	42
Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.	44
Wykres 5. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania IMpassion130.	47
Wykres 6. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia - aktualizacja z dnia 02.02.2022 r.	50
Wykres 7. [REDACTED]	80
Wykres 8. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).....	99
Wykres 9. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności, ATEZO+nab-P vs CTH, z uwzględnieniem RSS.	100
Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).....	101
Wykres 11. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności, ATEZO+nab-P vs CTH, bez uwzględnienia RSS.	102
Wykres 12. Wykorzystywane w modelu krzywe przeżycia (ramię atezolizumabu).	111

Piśmiennictwo

- AE Kadcyła 2018** [redacted]. Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza ekonomiczna. Kraków 2018.
- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AKL Tecentriq 2022** [redacted]. Tecentriq® (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Tecentriq 2022** [redacted]. Tecentriq® (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- Attard 2014** Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of folfirinox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2014;21(1):e41-51. doi:10.3747/co.21.1327
- Brufsky 2018** Brufsky A, Miles D, Zvirbule Z, Eniu A, Lopez-Miranda E, Seo JH, Orditura M, Le Du F, Wongchenko M, Poulin-Costello M, Simmons B, McNally V, Loi S, Kim S-B. Cobimetinib combined with paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced triple-negative breast cancer (COLET study): Primary analysis of cohort I. Abstrakt konferencyjny z konferencji San Antonio Breast Cancer Symposium. Dostęp online: https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/4_Supplement/P5-21-01.
- Chisaki 2021** Chisaki Y, Kuwada Y, Matsumura C, Yano Y. Cost-effectiveness Analysis of Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel for Advanced PD-L1 Positive Triple-Negative Breast Cancer in Japan. *Clin Drug Investig.* 2021 Apr;41(4):381-389. doi: 10.1007/s40261-021-01017-6. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33674955.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. Aktualizacja opublikowana w dniu 15. września 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 14.12.2021 r.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq. Aktualizacja opublikowana w dniu 9. września 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 14.12.2021 r.
- Claessens 2020** Claessens AKM, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, et al. Quality of life in a real-world cohort of advanced breast cancer patients: a study of the SONABRE Registry. *Qual Life Res.* 2020;29(12):3363-3374. doi:10.1007/s11136-020-02604-4
- Cortes 2020** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.

- DGL 24/08/2021** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,8046.html>
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- DGL 31/01/2022** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8137.html>
Data ostatniego dostępu: 02.02.2022 r.
- Durkee 2016** Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, et al. Costeffectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 902–909
- Emens 2021** Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, Henschel V, Swat A, Kaul M, Molinero L, Patel S, Chui SY, Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):983-993. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Aug 2; Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1650.
- Etikasari 2021** Etikasari R, Andayani TM, Endarti D, Taroeno-Hariadi KW. Health related quality of life among postmenopausal woman with hormone responsive HER2– breast cancer in Indonesia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(4):561-565. doi:10.1515/jbcpp-2020-0427
- Farha 2017** Abu Farha NH., Khatib MT., Salameh H., Zyoud SH. Cancer-related post-treatment pain and its impact on health-related quality of life in breast cancer patients: a cross sectional study in Palestine. *Asia Pac Fam Med*. 2017 Nov 21;16:7.
- Färkkilä 2013** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res*. 2014 May;23(4):1387-94.
- Gherardi 2019** Gherardi A., Ouared C., Tehard B., Roze S. PCN151 cost-effectiveness analysis of atezolizumab for women with metastatic triple negative breast cancer in France. Volume 22, Supplement 3, S464-S465, November 01, 2019
- Giuliani 2021** Giuliani J, Mantoan B, Bonetti A. The cost-effectiveness of atezolizumab in first-line for metastatic triple negative breast cancer is heavily linked to PD-L1 level. *J Oncol Pharm Pract*. 2021 Jul;27(5):1245-1247. doi: 10.1177/10781552211019462. Epub 2021 May 21. PMID: 34018861.
- GUS 2020** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2019. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
- Hagiwara 2017** Hagiwara Y., Shiroiwa T., Shimosuma K., Kawahara T., Uemura Y., Watanabe T., Taira N., Fukuda T., Ohashi Y., Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics*. 2017 Oct 17.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé . Tecentriq (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel Dans le traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1%. Dostępane

- on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/tecentriq_11032020_avis_efficience_2020-05-20_17-48-30_554.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.12.2021
- Hildebrandt 2014** Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res* 2014; 34(2):829-836
- IQVIA 2019** Potrójnie ujemny rak piersi – raport z badania. IQVIA. Czerwiec 2019. Materiały niepublikowane, dostarczone przez wnioskodawcę.
- IQWIG 2019** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Atezolizumab (Tecentriq®). Dostępne on-line pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3335/2019-09-19_Modul3A_Atezolizumab.pdf https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.12.2021
- Iwatani 2021** Iwatani T, Inoue E, Tsugawa K. Validation of the predictive accuracy of health-state utility values based on the Lloyd model for metastatic or recurrent breast cancer in Japan. *BMJ Open*. 2021;11(12):e046273. doi:10.1136/bmjopen-2020-046273
- Jassem 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.
- Kolbin 2019** Kolbin A, Velum I, Balykina Y, Proskurin M. PCN378 PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ATEZOLIZUMAB PLUS NAB-PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. *Value Health* 2019; 22:S510
- Launois 1996** Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, et al. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer: docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics*. 1996;10: 504–521
- Li 2020** Li J, Zhang T, Lu P, Zhao J, Chen L, Jiang J. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel for untreated metastatic triple-negative breast cancer. *Immunother* 2020; 12(10):705-713
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Liu 2021** Liu X, Lang Y, Liao Y, Zhu Y. Atezolizumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Public Health* 2021; 9:756899
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-690. doi:10.1038/sj.bjc.6603326
- Lloyd 2008** Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, et al. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health*. 2008;11:1178–1185
- Luhn 2018** Luhn T, Chui S, Hsieh A, Yi J, Mecke A, Bajaj P. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel vs. paclitaxel monotherapy as first-line (1L) treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(S8):viii90-121
- 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
- Miles 2021** Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Xu B, Wardley A, Kaen D, Andrade L, Semiglazov V, Reinisch M, Patel S, Patre M, Morales L, Patel SL, Kaul M, Barata T, O'Shaughnessy J; IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a dou-

- ble-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):994-1004.
- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(3):281-92.
- Mistry 2018** Mistry R, May JR, Suri G, Young K, Brixner D, Oderda G, et al. Costeffectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozol and letrozole monotherapy in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: A U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm.*(2018; 24:514– 23. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/12/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.
- Nahvijou 2021** Nahvijou A, Safari H, Ameri H. Psychometric properties of the SF-6Dv2 in an Iranian breast cancer population. *Breast Cancer.* 2021;28(4):937-943. doi:10.1007/s12282-021-01230-3
- Newman 2012** Newman MJ, Jones LT, Kraft JM, et al. Cost-effectiveness of fulvestrant 250 mg versus 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer and disease progression after antiestrogen therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2012; 18:394–401
- NFZ 129/2021** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ z dnia 09-07-2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 72/2021** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (tekst ujednolicony z dnia 2 grudnia 2021 r.).
- NFZ 182/2019** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31-12-2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 190/2021** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL z dnia 26-11-2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Atezolizumab for untreated, locally advanced or metastatic, triple negative, PD-L1 positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA639]Published: 01 July 2020.
Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta639>
Data ostatniego dostępu: 10.12.2021
- Paracha 2016** Paracha N, Thuresson P-O, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016; 16:549–59. doi: 10.1080/14737167.2016.1222907
- PBAC 2020** PBAC. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 840 mg in 14 mL, Tecentriq®

- Dostępne on-line pod adresem: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/batch_2/files/atezolizumab-psd-march-2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.12.2021
- Petitjean 2019** Petitjean A, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer in specialist oncology centers in France. *BMC Cancer* 2019; 19: 140
- Phua 2020** Phua LC, Lee SC, Ng K, Abdul Aziz MI. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer. *BMC Health Serv Res* 2020; 20(1):581
- Pichler 2021** Pichler M, Steyrer J. Cost-effectiveness analysis of the use of immunotherapy in metastatic solid tumours in Austria by applying the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) version 1.1. *ESMO Open* 2021; 6(4):100198
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):769-77.
- Potemski 2015** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf
- Rautalin 2017** Rautalin M., Färkkilä N., Sintonen H., Saarto T., Taari K., Jahkola T., Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol.* 2017 Nov 15:1-7.
- Rowe 2020** Rowe MP, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. 1821P A multicentre analysis of toxicity in 6 weekly vs 3 weekly pembrolizumab dosing. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1050-S1051. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1468
- Rugo 2018** Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Huang Bartlett C, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Annals of Oncology* 29:888-894, 2018.
- Salans 2020** Salans MA, Cherry DR, Yip AT, Courtney PT, Kumar A, Murphy JD. Cost-effectiveness of combined atezolizumab/nab-paclitaxel for advanced triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38(15_suppl):e19388-e19388 (20220).
- Schmid 2018 (IMpassion130)** Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S-A, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 379;22 (2018).
- SEER 2021** Baza danych National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Dostęp online: <https://seer.cancer.gov/explorer>.
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(5):711–715.
- Shiroiwa 2017** Shiroiwa T., Fukuda T., Shimosuma K., Mouri M., Hagiwara Y., Kawahara T., Ohsumi S., Hozumi Y., Sagara Y., Ohashi Y., Mukai H. Cost-effectiveness analysis of the introduction of S-1 therapy for first-line metastatic breast cancer treatment in Japan: results from the randomized phase III SELECT BC trial. *BMC Cancer.* 2017 Nov 17;17(1):773.
- Shiroiwa 2017a** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimosuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-

- 5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res.* 2017 Feb;26(2):445-453..
- Shiroiwa 2017b** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res.* 2017;26:445–453;
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. atezolizumab 840mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq®) Roche Products Ltd. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5560/atezolizumab-tecentriq-tnbc-final-october-2020-amended-161020-for-website.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13.12.2021
- Taira 2021** Taira N, Kashiwabara K, Tsurutani J, et al. Quality of life in a randomized phase II study to determine the optimal dose of 3-week cycle nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* Published online September 7, 2021. doi:10.1007/s12282-021-01290-5
- The ACTION Study Group 2017** The ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. *The ACTION Study Group BMC Medicine* (2017) 15:10
- UR NFZ 26/2021** Uchwała Nr 26/2021/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- van Hout 2012** van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012 Jul-Aug;15(5):708-15.
- Verrill 2020** Verrill M, Wardley AM, Retzler J, et al. Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):353. doi:10.1186/s12955-020-01603-w
- Wang 2018** Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, Liao XZ, Mao AY, Ren JS, Sun XJ, Guo LW, Fang Y, Zhou Q, Ma HM, Xing XJ, Zhu L, Song BB, Du LB, Mai L, Liu YQ, Ren Y, Lan L, Zhou JY, Qi X, Sun XH, Lou PA, Wu SL, Li N, Zhang K, He J, Dai M. Health Economic Evaluation Working Group of the Cancer Screening Program in Urban China. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. *Breast.* 2018 Jun;39:53-62.
- Weng 2020** Weng X, Huang X, Li H, Lin S, Rao X, Guo X, Huang P. First-Line Treatment With Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel for Advanced Triple-Negative Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Am J Clin Oncol* 2020; 43(5):340-348
- Wood 2017** Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. *ESMO Open.* 2017 Aug 22;2(3)
- Wu 2020** Wu B, Ma F. Cost-effectiveness of adding atezolizumab to first-line chemotherapy in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12

-
- Yang 2020** Yang Q, Yu X, Zhang W. Health variations among breast-cancer patients from different disease states: evidence from China. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1033. doi:10.1186/s12913-020-05872-5
- Yousefi 2016** Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jan 20;18(5):e23556.
- Zhang 2019** Zhang B and Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptorpositive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175: 775–779.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):577–589.
- Žigman 2020** Žigman T. Defining Health-Related Quality of Life in Localized and Advanced Stages of Breast Cancer – the First Step towards Hereditary Cancer Genetic Counseling. ACC. Published online 2020. doi:10.20471/acc.2020.59.02.02