

Analiza Ekonomiczna

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią

w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2019 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	20
3.1 Metodyka.....	20
3.1.1 Cel	20
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	20
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	20
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	22
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.1 Perspektywa analizy.....	27
4.2 Horyzont czasowy	27
4.3 Długość cyklu modelu	28
4.4 Dyskontowanie	28
4.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	28
4.6 Parametry kliniczne modelu	30
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	30
4.6.2 Analiza przeżycia	31

4.6.2.1	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)	31
4.6.2.2	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)	34
4.6.3	Zdarzenia niepożądane	39
4.7	Czas trwania leczenia (TTOT)	40
4.8	Użyteczności stanów zdrowia	44
4.8.1	Przegląd systematyczny użyteczności	45
4.8.1.1	Cel	45
4.8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	45
4.8.2	Użyteczności przyjęte w modelu	49
4.9	Analiza kosztów	52
4.9.1	Koszty ocenianych interwencji	52
4.9.2	Koszty podania leków	54
4.9.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	56
4.9.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	57
4.9.5	Koszty profilaktycznego napromieniania mózgu	59
4.9.6	Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby	59
4.9.7	Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	61
4.9.8	Koszty opieki końca życia	61
5	Walidacja modelu	62
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	62
5.2	Walidacja konwergencji	63
5.3	Walidacja zewnętrzna	63
6	Zestawienie parametrów modelu	65
6.1	Analiza podstawowa	65
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	68
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	70
7	Wyniki analizy podstawowej	71
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	72
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	73
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	73
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	74
7.3	Wyniki analizy progowej	75
8	Wyniki analizy wrażliwości	76

8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	76
8.1.1	Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości	77
8.1.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	77
8.1.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	80
8.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	83
8.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	83
8.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	87
8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	91
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	91
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	93
9	Ograniczenia analizy.....	95
10	Dyskusja	97
11	Wnioski końcowe	101
12	Załączniki.....	103
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	103
12.2	Proponowany program lekowy	104
12.3	Ceny za mg substancji czynnych.....	109
12.4	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2018 109	
	Spis Tabel	110
	Spis Wykresów	112
	Piśmiennictwo.....	113

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	atezolizumab
ATEZO+KPE	atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem
AUC	pole pod krzywą stężenia od czasu (z ang. <i>area under the concentration-time curve</i>)
AW	analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPE	cisplatyna + etopozyd
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CTC-AE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ES-SCLC	drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium (z ang. <i>Extensive-stage Small-Cell Lung Cancer</i>)
GGN	górną granicą normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KPE	karboplatyna + etopozyd
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
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
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
pc.	powierzchnia ciała
PCI	profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI, z ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
p.p.	punkt procentowy
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPS	czas przeżycia po progresji choroby (z ang. <i>Post-Progression Survival</i>)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
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>)
RT	radioterapia
RWD	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real World Data</i>)
RWE	dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real World Evidence</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)

SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy
TTOT	czas pozostawania na leczeniu (z ang. <i>Time to off treatment</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
VALG	<i>Veterans Administration Lung Group</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu w tym stadium choroby.

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), 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

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

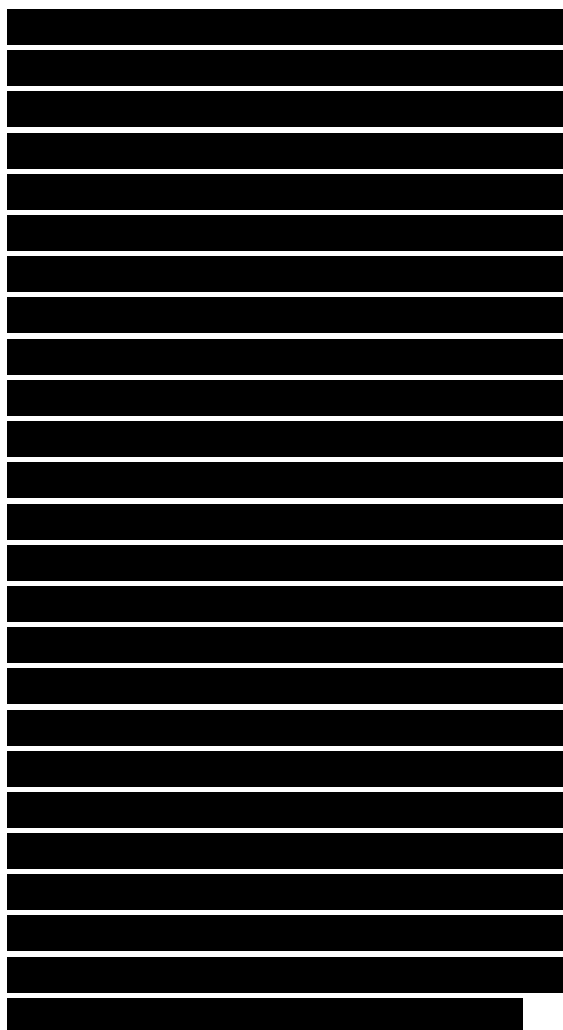
(APD Tecentriq 2019), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym choroby (ES-SCLC), którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (schemat ATEZO+KPE). Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto chemioterapię w schematach: KPE (karboplatyna + etopozyd) i CPE (cisplatyna + etopozyd). Chemioterapia z udziałem pochodnej platyny w skojarzeniu z etopozydem stanowi standard systemowego leczenia pierwszego rzutu DRP w stadium rozległym choroby w Polsce (łączny udział 92%; na podst. badania *QuintilesIMS 2017*).

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 przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia atezolizumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMpower133*, włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Tecentriq (*AKL Tecentriq 2019*).



W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 20 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia; w szczególności, koszty chemioterapii zaczerpnięto

z komunikatów DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu, koszty dalszego leczenia po progresji (chemioterapia i radioterapia, opieka podtrzymująca), koszty opieki terminalnej.

Cenę produktu leczniczego Tecentriq ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS, [redacted]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości (AW): deterministyczną (jedno- i dwukierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania atezolizumabu we wskazaniu drobnokomórkowego raka płuca.

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 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania immunoterapii atezolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu w rozległym stadium DRP wynosi:

[Redacted text block]

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu w rozległym stadium DRP wynosi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej (standardowo wskojarzeniu pochodnej platyny z etopozydem), której skuteczność jest bardzo ograniczona (mediana przeżycia całkowitego chorych w stadium rozległym wynosi ok. 9-10 miesięcy). Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba kliniczna (ang. *unmet clinical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych z DRP, zwłaszcza w sytuacji dostępności do wielu nowoczesnych terapii – w tym immunoterapii – dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach programu lekowego B.6.

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego u chorych w rozległym stadium DRP stanowi bardzo wartościową technologię medyczną – pozwala na wymierne wydłużenie przeżycia całkowitego, co jest najważniejszą informacją dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca, tj. postaci raka płuca o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, którzy mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii atezolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich – obecnie, jak wskazują analizy publikowane przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii w Warszawie, umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (KRN 2019).

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (schemat ATEZO+KPE) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.

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), 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 104).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2019*), 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 dorośli pacjenci z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym choroby (ES-SCLC), którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” przedstawiono w

projekcie opisu programu (Załącznik 12.2, str. 104). Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest immunoterapia z zastosowaniem atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, standardowym schematem chemioterapii rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca (ATEZO+KPE). Schemat leczenia, stosowany m.in. w badaniu rejestracyjnym *IMpower133*, obejmuje 2 okresy: indukcji i fazę podtrzymującą. W fazie indukcji pacjenci są poddawani czterem 21-dniowym cyklom leczenia, w czasie których podaje się atezolizumab, karboplatynę i etopozyd. Dnia pierwszego każdego cyklu pacjenci otrzymują we wlewie dożylnym 1200 mg atezolizumabu. Karboplatynę podaje się w postaci dożylnej do osiągnięcia 5 mg/ml/min

wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC, z ang. *area under the concentration-time curve*), w czasie 30-60 minut, w dniu 1. Etopozyd jest podawany przez pierwsze 3 dni każdego cyklu w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut, również we wlewie dożylnym. Po zakończeniu fazy indukcyjnej następuje faza podtrzymująca, podczas której pacjenci otrzymują wyłącznie (tj. bez skojarzenia z CTH) atezolizumab w dawce 1200 mg w 21-dniowych cyklach. Schemat dawkowania stosowany w badaniu *IMpower133* jest zgodny z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Tecentriq*) oraz w projekcie wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 12.2).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2019*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na rozległą postać DRP stosowana jest głównie chemioterapia w schematach opartych na cisplatynie lub karboplatynie (*Krzakowski 2019*). Postępowanie takie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wymienione substancje czynne są finansowane ze środków publicznych w ramach załącznika C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu ICD-10 C34 (*MZ 30/08/2019*).

W badaniu *QuintilesIMS 2017*, w którym analizie poddano reprezentatywną próbę pacjentów chorych na raka płuca w Polsce (N = 1 441 chorych, w tym 239 osób z rozpoznaniem DRP), łączny udział schematów opartych na platynie w skojarzeniu z etopozydem w leczeniu pierwszej linii rozległej postaci

DRP wynosił 92% (cisplatyna + etopozyd (CPE) – 75%; karboplatyna + etopozyd (KPE) – 17%), co potwierdza, że schematy te stanowią standard leczenia pierwszego rzutu ES-SCLC w warunkach polskich.

Mając na uwadze polskie i zagraniczne wytyczne oraz rzeczywistą strukturę leczenia rozległej postaci DRP w Polsce, jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto schematy chemioterapii skojarzonej z udziałem platyny i etopozydu:

- Karboplatyna + etopozyd (KPE); schemat dawkowania – karboplatyna (AUC 5, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle.
- Cisplatyna + etopozyd (CPE); schemat dawkowania – cisplatyna (80 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *Tecentriq* 2019).

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 pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej atezolizumabu pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMpower133* (główna publikacja *Horn 2018*), w którym porównano skuteczność kliniczną atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (ATEZO+KPE) z chemioterapią w skojarzeniu karboplatyna + etopozyd (KPE). Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

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

Aktualnie produkt leczniczy Tecentriq jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (MZ 30/08/2019). Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Tecentriq

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 1200 mg	05902768001167	20 714,27 zł	21 749,98 zł	21 749,98 zł	0 zł (bezpłatnie)

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg ze środków publicznych o wskazanie leczenia pierwszej linii rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” (Załącznik 12.2, str. 104).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją we wskazaniu leczenia drobnokomórkowego raka płuca zawierają pogłębiony instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu drobnokomórkowego raka płuca.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	atezolizumab
Dawka	1200 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
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⁾	████████████████████
Liczba PDD w opakowaniu	█
Cena hurtowa / PDD	██████████
Wysokość limitu finansowania	██████████
Poziom odpłatności	██████████
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	█
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	██████████
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	██████████

Instrument podziału ryzyka
(RSS, ang. *risk sharing scheme*)

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⁾ Istniejąca grupa limitowa obejmująca atezolizumab.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego *IMpower133*, zalecane również w *ChPL Tecentriq*.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 13 września 2019 roku, 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 wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 335 246
#2	Tecentriq OR atezolizumab	3 884
#3	#1 AND #2	198
#4	('small cell lung cancer':ti,ab OR 'small cell lung carcinoma':ti,ab OR 'sclc':ti,ab) AND ('extensive stage' OR 'extensive disease' OR 'stage iv' OR metastatic)	18 009
#5	#3 AND #4	20
Data wyszukiwania: 16 września 2019 r.		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	820 059
#2	Tecentriq OR atezolizumab	745
#3	#1 AND #2	26
Data wyszukiwania: 16 września 2019 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	74 865
#2	Tecentriq OR atezolizumab	511
#3	#1 AND #2	15
Data wyszukiwania: 16 września 2019 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 61 publikacji, które zostały podane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: wcześniej nie leczeni systemowo dorośli chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym;
- Interwencja: atezolizumab;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

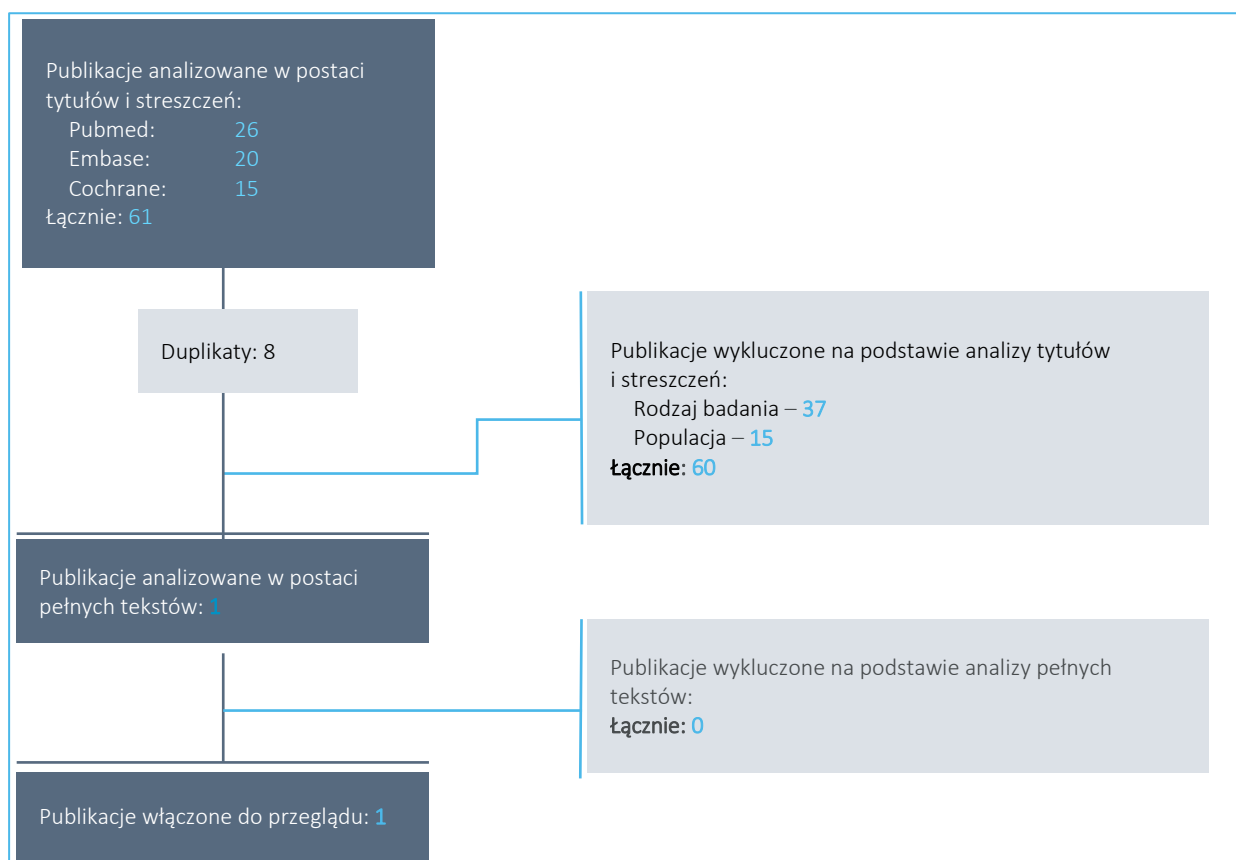
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 61 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne w postaci publikacji pełnotekstowej: *Zhou 2019*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania leczenia atezolizumabem w terapii chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki badania *Zhou 2019*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Stany Zjednoczone	Populacja: DRP w stadium rozległym; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: społeczna USA, koszty w US\$*; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: bd.; Użyteczności: z populacji NSCLC; Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpower133</i> ; Próg opłacalności: bd.	Atezolizumab+CTH vs CTH	Atezolizumab+CTH vs CTH <u>ICUR:</u> 528 810 \$/QALY Wnioski: Wysoki ICUR spowodowany jest głównie kosztem atezolizumabu, jednak analiza ma szereg ograniczeń.

* Cena Tecentriq 1200 mg: 8881 \$;

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Zhou 2019* była analizą kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowili chorzy na drobnokomórkowego raka płuc w stadium rozległym, zgodnie z badaniem *IMpower133*. Ocenioną interwencję stanowił lek atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + etopozyd) w porównaniu z samą CTH stosowaną jako leczenie pierwszej linii. Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu Markowa, z trzema stanami: choroba stabilna, progresja choroby i zgon. Dane kliniczne zaczerpnięto z badania *IMpower133*, a wyniki oceny jakości życia pochodzą z literatury oraz rządowych planów refundacyjnych. Po niepowodzeniu ocenianych terapii uwzględniono kolejną linię leczenia (topotekan). W analizie ekonomicznej *Zhou 2019* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 528 810 \$/QALY. Autorzy analizy zaznaczyli, że ich wynik wiąże się z pewnymi ograniczeniami, wynikającymi głównie z faktu częstszego stosowania immunoterapii w kolejnych liniach leczenia w grupie CTH badania *IMpower133*, a także z niepewności związanej z przyjętymi wartościami kosztów oraz brakiem optymalnych wartości użyteczności dla badanej populacji (przyjęto wartości z populacji z NSCLC).

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

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

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Tecentriq w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2019*):

- *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)*.

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii atezolizumabem na stronach wymienianych agencji, jednakże w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny (*Li 2019*).

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy *Li 2019*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Chiny	Populacja: DRP w stadium rozległym; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: Chiny, koszty w US\$*; Horyzont: b.d.; Dyskontowanie: b.d.; Użyteczności: b.d.; Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMpower133</i> ; Próg opłacalności: 25 929 \$/QALY	Atezolizumab+CTH vs CTH	Atezolizumab+CTH vs CTH <u>ICUR:</u> 148 592 \$/QALY Wnioski: atezolizumab w analizowanym wskazaniu nie jest terapią efektywną kosztowo w Chinach.

Autorzy opracowania *Li 2019* wskazują, że atezolizumab w analizowanym wskazaniu nie jest terapią efektywną kosztowo w Chinach, przy uwzględnieniu obowiązującego progu opłacalności (25 929 \$/QALY).

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 2019*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (ATEZO+KPE) z chemioterapią opartą na pochodnej platyny (karboplatyna, cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem (schematy KPE i CPE) (*AKL Tecentriq 2019*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2016 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 (dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej, w szczególności porównania pośredniego schematów ATEZO+KPE i CPE)
- Dyskontowanie
- Próg opłacalności.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Tecentriq w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem; ATEZO+KPE) oraz technologii opcjonalnych (cisplatyna + etopozyd (CPE); karboplatyna + etopozyd (KPE)), z wyszczególnieniem:

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

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

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

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

z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł (*GUS 31/10/2018*).

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *IMpower133* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem oraz karboplatyny w skojarzeniu z etopozydem, wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnych klinicznie, pierwszorzędowych punktów końcowych – przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS; *Horn 2018*). Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (zob. Rozdział 2.3). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMIT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

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

4.2 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym

modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 20 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *IMpower133*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, mediana wieku pacjentów to 64 lata, oznacza to, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku średnio 84 lat. Zgodnie z podstawowymi krzywymi OS przyjętymi w analizie, odsetek pacjentów dożywających końca horyzontu analizy wynosił 1% (ATEZO+KPE) i 0% (CTH), co potwierdza, że 20-letni przedział czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego.

4.3 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości 7 dni (cykl tygodniowy). Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Tygodniowy cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów ocenianych interwencji (stosowanych w cyklu 21-dniowym).

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. Wyjątkiem są koszty atezolizumabu oraz chemioterapii (jako komparatora), które naliczono na początku każdego cyklu modelu (co jest uzasadnione tym, że leki podaje się w pierwszym dniu cyklu leczenia).

4.4 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.

4.5 Struktura modelu ekonomicznego

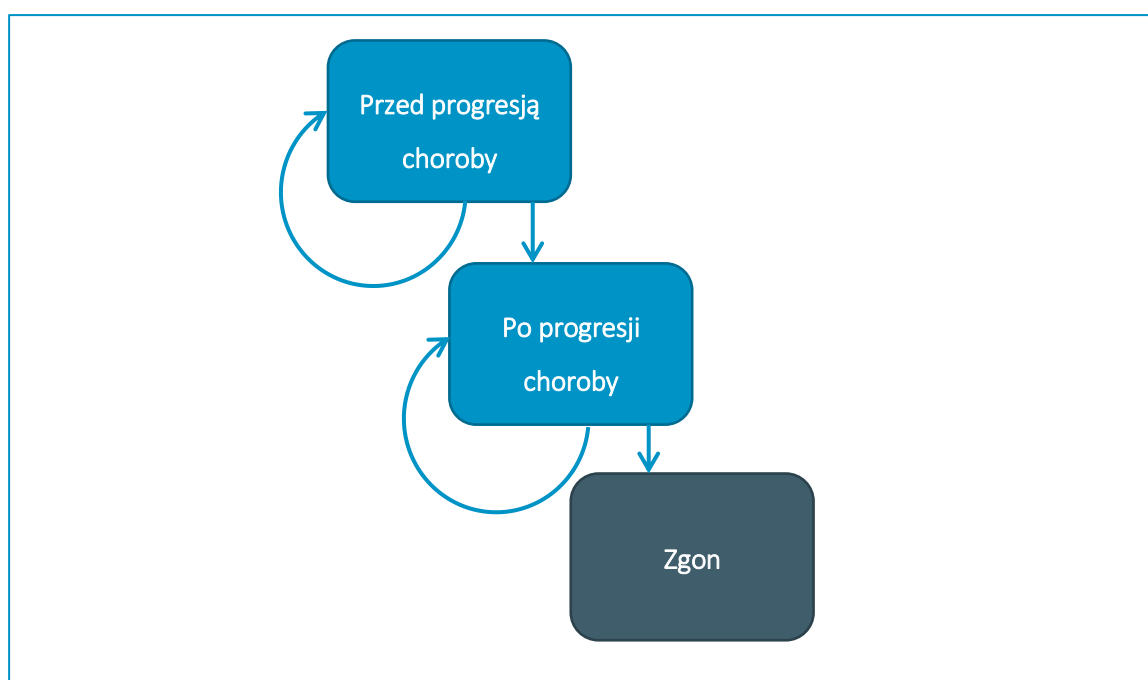
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku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

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

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

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



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

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów 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,
- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego ($1-OS$) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu trwania leczenia (TTOT, z ang. *Time to off treatment*) estymowaną metodą Kaplana-Meiera w badaniu *IMpower133* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont modelu. Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością przedstawiono w Rozdziale 4.6.

4.6 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz 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 pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie klinicznej (*AKL Tecentriq 2019*), dane dotyczące skuteczności klinicznej atezolizumabu względem technologii opcjonalnych oparto na:

- porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *IMpower133* – dla porównania ze schematem karboplatyna + etopozyd (KPE)
- porównaniu pośrednim poprzez wspólny komparator (KPE) – dla porównania ze schematem cisplatyna + etopozyd (CE).

4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *IMpower133*, z uwzględnieniem – w analizie podstawowej – podgrupy pacjentów z polskich ośrodków (n=45; indywidualne dane pacjentów są dostępne w załączonym arkuszu w programie Microsoft Excel®). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek	██████	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Odsetek mężczyzn	██████	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średnia masa ciała	████	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średni wzrost	████	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	████	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Klirens kreatyniny	1 mg/dl	Założenie (do kalkulacji dawki karboplatyny)

Źródło: Dane z poziomu pacjenta z polskich ośrodków biorących udział w badaniu *IMpower133*.

Wiek wyjściowy oraz struktura płci posłużyły do korekty użyteczności stanów zdrowia ze względu na wiek. Parametry masy i powierzchni ciała, jak również wartości klirensu kreatyniny wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (cisplatyna, karboplatyna, etopozyd).

4.6.2 Analiza przeżycia

4.6.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano w badaniu *IMpower133* jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja choroby (oceniana według kryteriów RECIST v.1.1) lub zgon z dowolnej przyczyny. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania.

W populacji ITT badania *IMpower133* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu leczonym atezolizumabem; mediana PFS: 5,2 mies. w grupie ATEZO+KPE vs 4,3 mies. w grupie placebo+KPE; HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95); p=0,02 (*Horn 2018*). Istotne różnice między grupami wykazano również w populacji ściśle zgodnej z wnioskowanym programem lekowym - pacjentów bez przerzutów do OUN (HR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93)).

W porównaniu pośrednim ATEZO+KPE vs CPE (cisplatyna + etopozyd), przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej (*AKL Tecentriq 2019*), wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść terapii atezolizumabem względem schematu cisplatyna + etopozyd (analiza główna w populacji bez przerzutów do OUN: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95)).

Czas przeżycia wolnego od progresji w badaniu *IMpower133* oceniano metodami analizy przeżycia (estymator Kaplana-Meiera). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów pozostających na obserwacji

PFS (pacjenci *at risk*) w długim horyzoncie czasowym, wartości estymatora K-M w „ogonie” krzywej charakteryzują się dużą niepewnością. W związku z powyższym, jako podstawowe krzywe PFS przyjęto modele złożone z estymatora Kaplana-Meiera (do momentu, kiedy odsetek pacjentów *at risk* nie spadnie poniżej 10% wyjściowej populacji) oraz ekstrapolacji parametrycznej w dalszym horyzoncie czasowym. Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC). Modele dopasowano oddzielnie dla poszczególnych ramion leczenia, gdyż przeprowadzona analiza wykresów log-skumulowanego hazardu wskazuje na niespełnienie założenia proporcjonalnego hazardu dla PFS. Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.

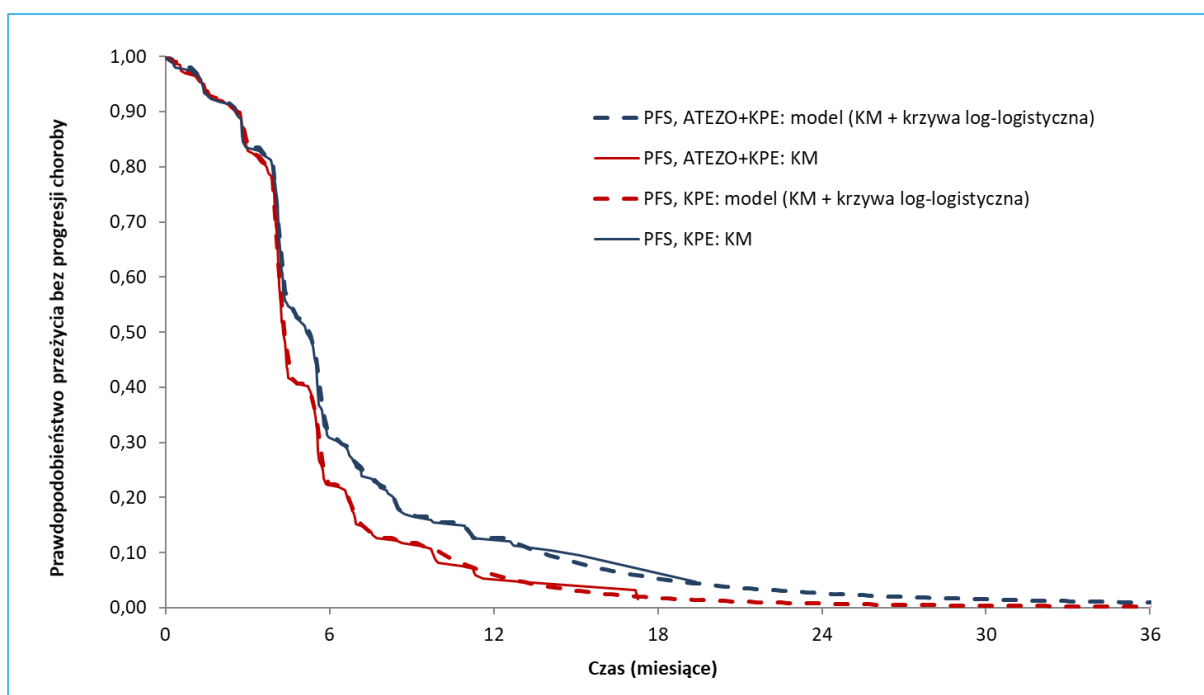
Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
ATEZO + KPE				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KPE				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC

Modelem o najlepszym dopasowaniu do danych jest model log-logistyczny (najniższa wartość AIC / BIC). W analizie podstawowej przyjęto zatem model złożony z estymatora Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacją za pomocą krzywej log-logistycznej. Ekstrapolowaną część krzywej uwzględniono od momentu, w którym odsetek pacjentów pozostających na obserwacji PFS (pacjenci *at risk*) spadł poniżej 10% wyjściowej liczebności w danym ramieniu badania *IMpower133* (12,6 mies. w grupie ATEZO+KPE i 9,8 mies. w grupie KPE). Podejście to jest uzasadnione niską wiarygodnością estymatora Kaplana-Meiera w „ogonie” krzywej, wynikającą z niewystarczającej liczby pacjentów z odpowiednio długą obserwacją.

Wykres 3 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera PFS z ekstrapolacją log-logistyczną, przyjęte w analizie podstawowej.

Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa.



Krzywą przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu drugiego komparatora (cisplatyna + etopozyd; CPE) wyznaczono przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego progresji lub zgonu (HR) wynoszącego 0,70 dla porównania ATEZO+KPE vs CPE. Wartość ta pochodzi z analizy głównej porównania pośredniego poprzez wspólny komparator KPE w populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną (populacja bez przerzutów do OUN), przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (AKL *Tecentriq 2019*). Zgodnie z założeniem stałego hazardu względnego, prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w ramieniu CPE do cyklu t , $PFS_{CPE}(t)$, obliczano jako

$$PFS_{CPE}(t) = PFS_{ATEZO+KPE}(t)^{\frac{1}{HR_{ATEZO+KPE \text{ vs } CPE}}}$$

gdzie $PFS_{ATEZO+KPE}(t)$ oznacza prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w ramieniu ATEZO+KPE do cyklu t , a $HR_{ATEZO+KPE \text{ vs } CPE} = 0,70$ – hazard względny progresji lub zgonu dla ocenianej interwencji względem CPE.

W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (Weibulla i uogólniony gamma).

4.6.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu *IMpower133*, czas przeżycia całkowitego definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania.

W populacji ITT badania *IMpower133* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia ogólnego w ramieniu leczonym atezolizumabem; mediana OS: 12,3 mies. w grupie ATEZO+KPE vs 10,3 mies. w grupie placebo+KPE; HR=0,70 (95% CI: 0,54; 0,91); $p=0,007$ (*Horn 2018*). Istotne różnice między grupami wykazano również w populacji ściśle zgodnej z wnioskowanym programem lekowym - pacjentów bez przerzutów do OUN (HR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89)).

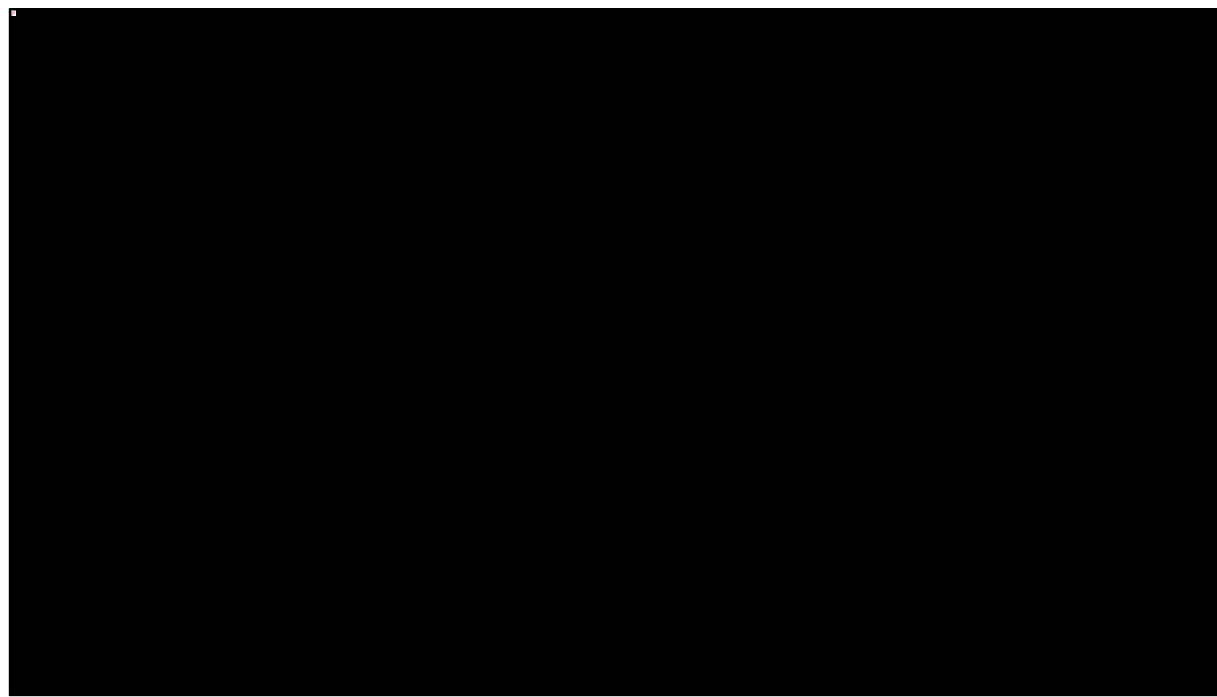
W porównaniu pośrednim ATEZO+KPE vs CPE (cisplatyna + etopozyd), przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej (AKL *Tecentriq 2019*), wykazano również istotne statystycznie różnice w zakresie OS na korzyść terapii atezolizumabem (analiza główna w populacji bez przerzutów do OUN: HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94)).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 4. [Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

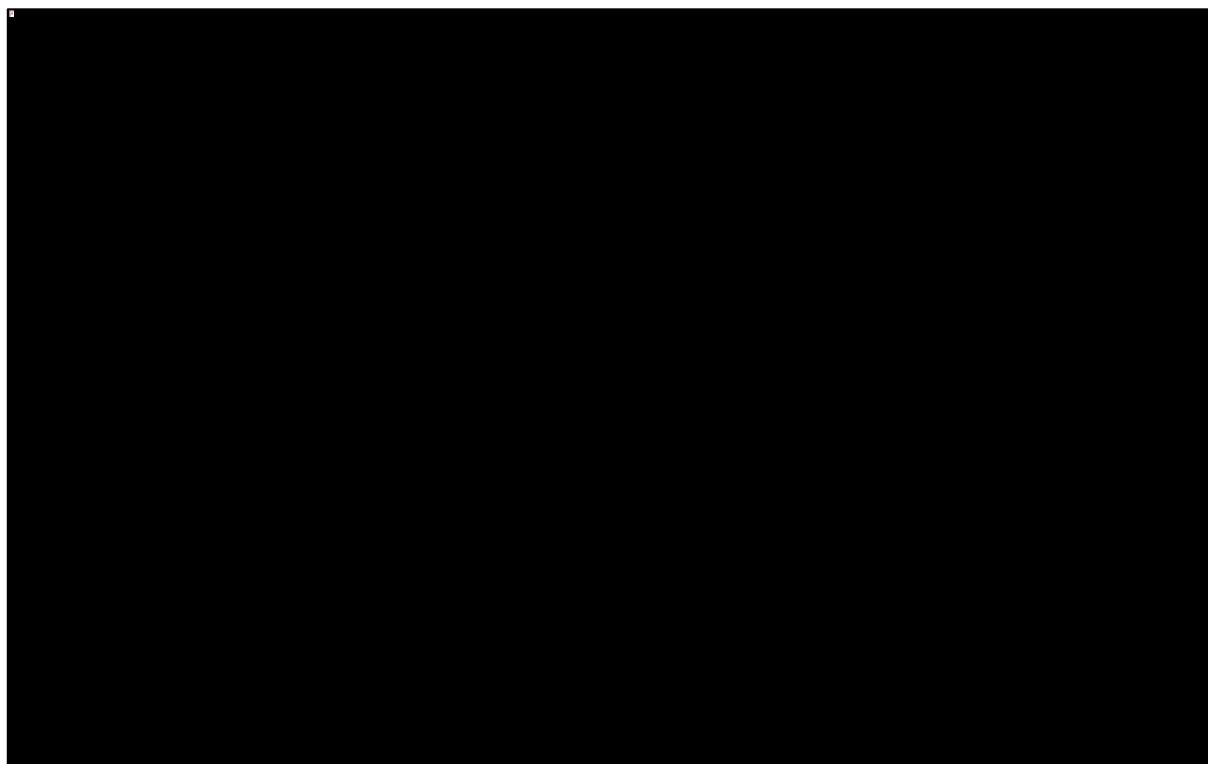
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych OS [Redacted]

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
KPE/CPE				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa.



4.6.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia. Zgodnie z kryteriami przyjętymi w publikacji *Horn 2018* uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu badania *IMpower133*. Do wyznaczenia cyklicznych (tygodniowych) prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w okresie leczenia wykorzystano dane dotyczące liczby epizodów poszczególnych AEs oraz średniej liczby osobo-lat obserwacji w populacji *safety* badania *IMpower133*.

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, liczba epizodów	PBO+KPE, liczba epizodów	ATEZO+KPE, prawdopodobieństwo zdarzenia / tydz. *	PBO+KPE, prawdopodobieństwo zdarzenia / tydz. **
Niedokrwistość	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■	■
Reakcja poinfuzyjna	■	■	■	■
Leukopenia	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■
Spadek liczby neutrofilów	■	■	■	■
Pancytopenia	■	■	■	■
Spadek liczby płytek krwi	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■	■
Małopłytkowość	■	■	■	■
Spadek liczby krwinek białych	■	■	■	■

* obliczone przy założeniu stałego prawdopodobieństwa w okresie leczenia, w oparciu o średni follow-up w populacji safety (11 907 tygodni w ramieniu ATEZO+KPE)

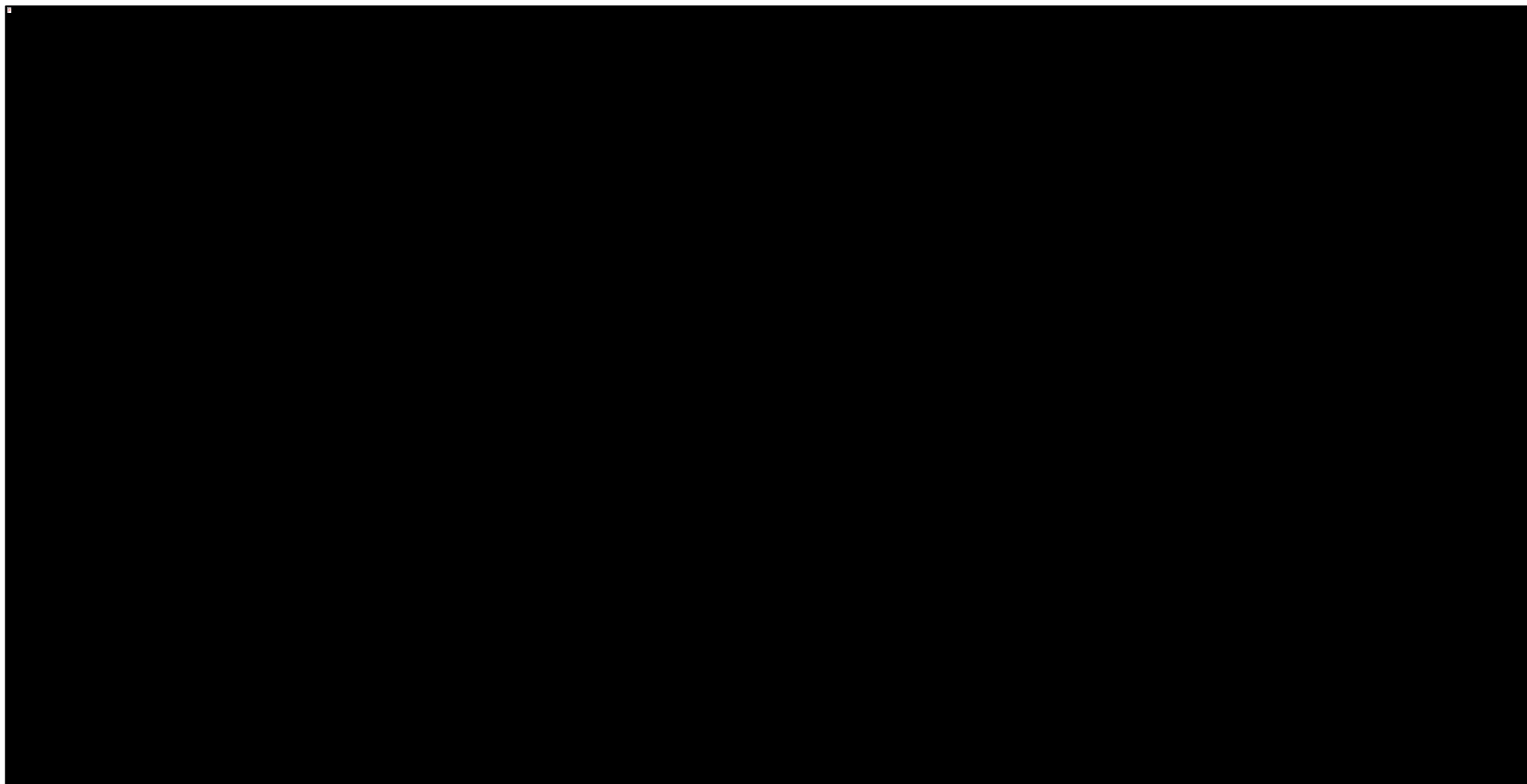
** obliczone przy założeniu stałego prawdopodobieństwa w okresie leczenia, w oparciu o średni follow-up w populacji safety (11 907 tygodni w ramieniu KPE)

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane w każdym tygodniu pozostawania na terapii; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 4.9.4), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania *IMpower133*, a zatem uwzględniających wpływ AEs na HRQoL w okresie leczenia, korekta użyteczności ze względu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była wymagana.

4.7 Czas trwania leczenia (TTOT)

Czas trwania leczenia modelowano metodami analizy przeżycia w oparciu o dane z populacji safety badania *IMpower133*. Wykres 6 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera czasu pozostawania na terapii dla każdej substancji czynnej wchodzącej w skład schematu ATEZO+KPE. Podobnie, Wykres 7 przedstawia rozkład czasu leczenia w ramieniu placebo + KPE badania *IMpower133*.

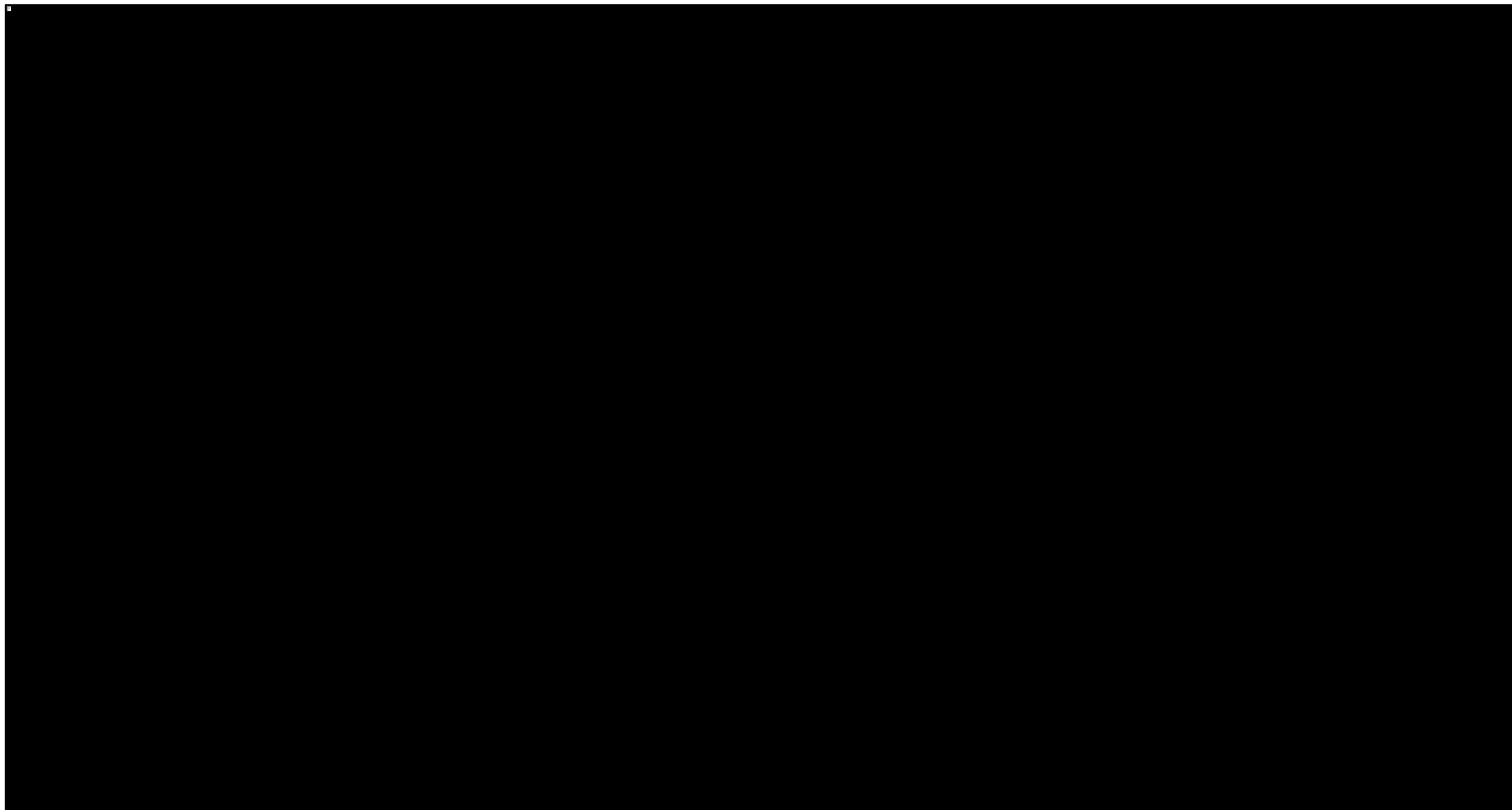
Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu *IMpower133*; ATEZO+KPE.



Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca
w stadium rozległym

Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu *IMpower133*; KPE



Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca
w stadium rozległym

Zgodnie ze schematem podawania chemioterapii w badaniu *IMpower133*, czas stosowania karboplatyny i etopozydu jest ograniczony do maksymalnie czterech cykli. W związku z powyższym, odsetki pacjentów otrzymujących dany cykl chemioterapii zaczerpnięto bezpośrednio z estymatorów Kaplana-Meiera, bez konieczności ekstrapolacji krzywych (szczegółowe wartości są dostępne w wersji elektronicznej modelu). Czas trwania terapii cisplatyną i etopozydem w ramieniu CPE przyjęto na poziomie odpowiednio czasu trwania karboplatyną i etopozydem w ramieniu KPE badania *IMpower133*.

Czas stosowania atezolizumabu nie jest ograniczony z góry – zarówno w badaniu klinicznym, jak i w projekcie programu lekowego, Tecentriq stosuje się do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia istotnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W momencie odcięcia danych w badaniu *IMpower133* (24 kwietnia 2018), 11.7% pacjentów randomizowanych do grupy ATEZO+KPE otrzymywało wciąż leczenie. W związku z powyższym, celem realistycznego oszacowania średniej liczby cykli atezolizumabu, wykonano ekstrapolację krzywej Kaplana-Meiera za pomocą alternatywnych modeli parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza). Parametry krzywych i jakość dopasowania do danych, mierzona kryteriami informacyjnymi: Akaike (AIC) i bayesowskim (BIC) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

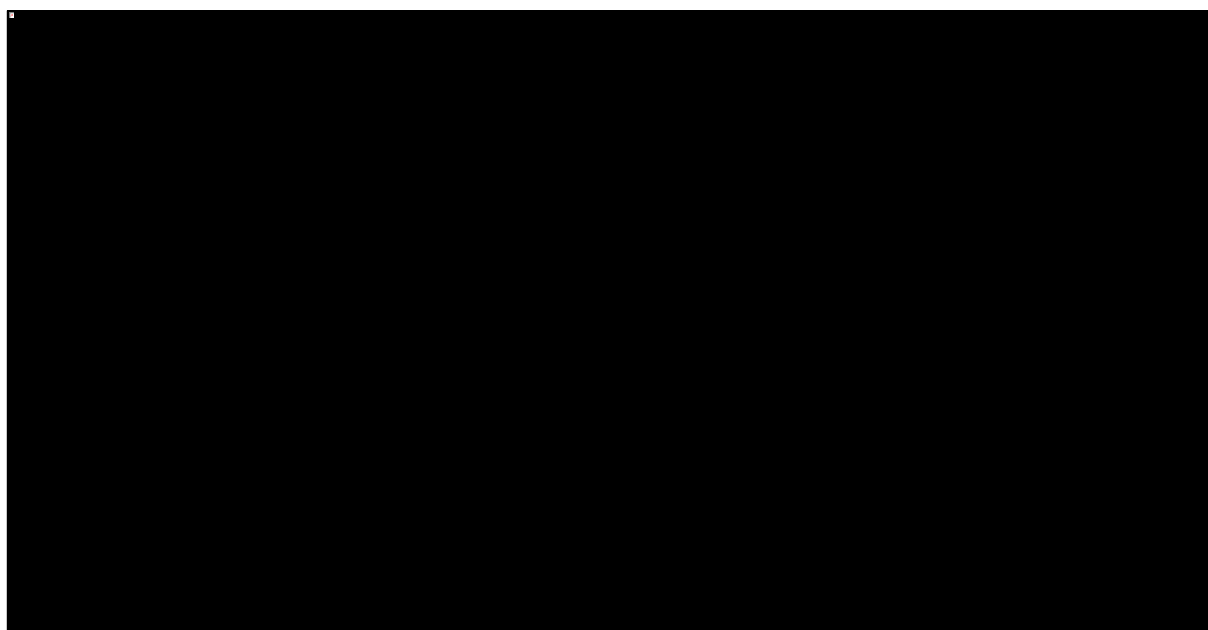
Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Spśród testowanych alternatyw, najlepszym dopasowaniem do danych cechował się model uogólniony gamma (najniższa wartość AIC / BIC). W analizie podstawowej przyjęto zatem model złożony z

estymatora Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacją modelem uogólnionym gamma. Ekstrapolowaną część krzywej uwzględniono od momentu, w którym odsetek pacjentów pozostających na obserwacji TTOT (pacjenci *at risk*) spadł poniżej 10% wyjściowej liczebności w ramieniu ATEZO+KPE badania *IMpower133* (po 14 mies.). Podejście to jest uzasadnione niską wiarygodnością estymatora Kaplana-Meiera w „ogonie” krzywej, wynikającą z niewystarczającej liczby pacjentów z odpowiednio długą obserwacją.

Wykres 8 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera z ekstrapolacją parametryczną za pomocą modelu uogólnionego gamma, przyjętą w analizie podstawowej.

Wykres 8. Krzywa TTOT dla ATEZO – analiza podstawowa.



W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (Weibulla i wykładniczy).

4.8 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 (PFS),
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),
- Zgon.

4.8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

4.8.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, przeprowadzono w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

4.8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Embase w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszuki-

wano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Chorzy na DRP w stadium rozległym	Populacja inna niż DRP w stadium rozległym
Wskazanie kliniczne	DRP w stadium rozległym	Wskazanie inne niż DRP w stadium rozległym
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne, do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem DRP w stadium rozległym (w tym analizy ekonomiczne).
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: brak progresji, progresja.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż: brak progresji, progresja.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

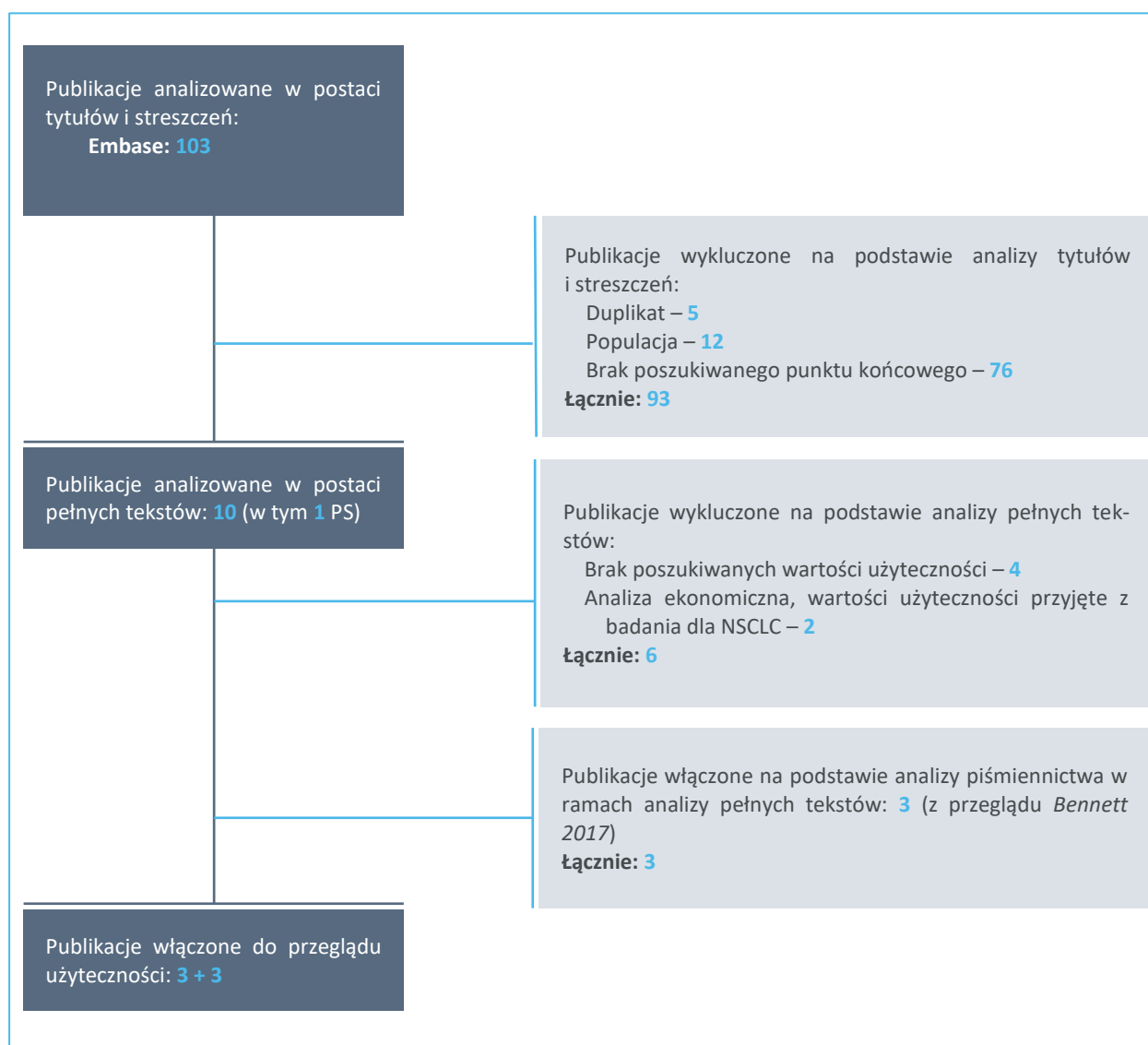
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem DRP w stadium rozległym.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	'eq5d' OR 'eq-5d' OR 'euroqol' OR 'euro-qol' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire' OR 'utility' OR 'disutility' OR 'utilities'	287 409
#2	('small cell lung cancer':ti,ab OR 'small cell lung carcinoma':ti,ab OR 'sclc':ti,ab) AND ('extensive stage' OR 'extensive disease' OR 'stage iv' OR metastatic)	17 996
#3	#1 AND #2	440
#4	#3 AND 'small cell lung cancer'/dm	103
Data wyszukiwania: 13 września 2019.r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 103 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 10 prac (*Ardizzoni 2017, Atmaca 2018, Bennett 2017, Gursul 2013, Labbé 2017, Patrice 2018, Patrice 2015, Richards 2018, Schwartzberg 2016, Zhou 2019*), z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 4 z nich, w tym jeden przegląd systematyczny (*Bennett 2017*). Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem DRP w stadium rozległym.



Analizie pełnych tekstów poddano łącznie 13 publikacji, w tym 3 odnalezione w ramach analizy referencji przeglądu systematycznego *Bennett 2017*. Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 6 pozycji: *Labbé 2017*, *Richards 2018*, *Schwartzberg 2016* oraz za *Bennett 2017*: *Chen 2007*, *O'Brien 2006*, *Sekine 2014*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 15. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Labbé 2017</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania klinicznego	Populacja: Kanada, podgrupa pacjentów w wieku 44-91 lat z DRP w stadium rozległym (N = 30), wcześniej nie leżeni 20%, po 1 linii leczenia – 70%, pozostali 2+ linie leczenia	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L w czasie kolejnych wizyt związanych z leczeniem.	<u>Wartość średnia dla stanu:</u> SD podczas optymalnego leczenia: 0,72 (SE: 0,04) progresja: 0,52 (SE: 0,08) SD nie w trakcie terapii: 0,69 (SE: 0,03) przy rozpoznaniu, przed rozpoczęciem leczenia systemowego: 0,53 (SE: 0,1)
<i>Schwartzberg 2016</i>	Abstrakt konferencyjny opisujący dedykowane ocenie jakości życia, prospektywne badanie obserwacyjne	Populacja: USA, pacjenci z DRP w stadium rozległym (N = 315), w tym 28 osób wypełniło kwestionariusz EQ-5D przed rozpoczęciem 1L	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D przed rozpoczęciem leczenia i w czasie wizyt monitorujących	<u>Wartość średnia dla stanu:</u> pacjenci z poprawą: 0,55 SD: 0,82 pacjenci z pogorszeniem stanu zdrowia: 0,79
<i>Richards 2018</i>	Abstrakt konferencyjny opisujący dedykowane ocenie jakości życia, prospektywne badanie obserwacyjne (CA209-118)	Populacja: USA, pacjenci z DRP w stadium rozległym: 1L (N = 94), 2L (N = 171) oraz 3L (N = 73)	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D przed rozpoczęciem kolejnych linii leczenia i w czasie wizyt monitorujących	<u>Wartość średnia dla stanu (wartość wyjściowa; prognozowana średnia dla 60 dni terapii):</u> 1L: 0,70; 0,80 2L: 0,70; 0,70 3L: 0,76; b.d.
<i>Chen 2007</i>	Abstrakt konferencyjny dotyczący PROs z badania klinicznego (opisane w <i>O'Brien 2006</i>)	Populacja: Europa, pacjenci w wieku >18 lat z DRP w stadium rozległym (61-68%) i w stadium ograniczonym (32-39%), wcześniej leżeni (N = 141) Interwencje: BSC lub topotekan+BSC.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D (wersja japońska) przed rozpoczęciem CTH, następnie po 3 tyg. terapii i dalej po 3, 6 i 12 mies. leczenia.	<u>Wartość wyjściowa:</u> BSC: 0,72 topotekan: 0,68 <u>Wartość średnia dla okresu leczenia:</u> BSC: 0,69 topotekan: 0,56
<i>O'Brien 2006</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania klinicznego	Populacja: Europa, pacjenci w wieku >18 lat z DRP w stadium rozległym	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D przed rozpoczęciem leczenia i	<u>Zmiana po 3 mies. względem baseline:</u> BSC: -0.20 (-0.27,

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
		(61-68%) i w stadium ograniczonym (32-39%), wcześniej leczenia (N = 141) Interwencje: BSC lub topotekan+BSC.	następnie przed każdym podaniem topotekanu lub co 21 dni w grupie BSC.	-0.12) topotekan: -0,05 (-0.11, 0.02)
<i>Sekine 2014</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania klinicznego	Populacja: Japonia, pacjenci w wieku >70 lat z DRP w stadium rozległym, wcześniej nie leczenia (N = 62) Interwencje: amrubicyna, lub karboplatyna+etopozyd.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D (wersja japońska) przed rozpoczęciem CTH, następnie po 3 tyg. terapii i dalej po 3, 6 i 12 mies. leczenia.	<u>Dane odczytane z wykresu (0; 3 tyg.; 3 mies.; 6 mies.; 12 mies.):</u> amrubicyna: 0,71; 0,79; 0,77; 0,7; 0,8 karboplatyna+etopozyd: 0,73; 0,78; 0,82; 0,78; 0,68

SD – stable disease (choroba stabilna);

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym, uzyskane za pomocą instrumentu EQ-5D charakteryzują się generalnie niskim stopniem wiarygodności, wynikającym np. z liczebności próby badanej (zwykle niewielka), braku podziału na stan przed i po progresji choroby oraz jakości doniesienia prezentującego wyniki (abstrakt konferencyjny). Również populacja pacjentów w badaniach była co najwyżej częściowo zgodna z populacją docelową analizy. W sytuacji dostępności niepublikowanych oszacowań użyteczności bezpośrednio z badania *IMpower113* (zob. Rozdział 4.8.2), wykorzystanie użyteczności z publikowanej literatury rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

4.8.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania *IMpower133*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym.

Wybór badania *IMpower133* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *IMpower133* jest wysoce zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. W szczególności, populacja badania *IMpower133* obejmuje pacjentów w wyjściowym stanie sprawności ECOG 0-1, podczas gdy w badaniach odnalezionych w przeglądzie uwzględniano

również chorych w gorszym stanie sprawności, co mogło mieć istotny wpływ na wskaźniki jakości życia związanej ze zdrowiem

- Dane z badania *IMpower133* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu (okres bez progresji / po progresji)
- pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*)
- duża liczba obserwacji (3199 pomiarów użyteczności u 390 pacjentów) zapewniała odpowiednią wiarygodność oszacowań użyteczności
- brak wiarygodnych oszacowań użyteczności dla rozważanej populacji w publikowanych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 4.8.1).

W badaniu *IMpower133*, pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L podczas każdej zaplanowanej wizyty przed podaniem interwencji oraz przed innymi procedurami określonymi w badaniu. Po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami, w okresie obserwacji przeżycia całkowitego, kwestionariusz EQ-5D był wypełniany po 3 i 6 miesiącach od stwierdzenia progresji radiologicznej wg kryteriów RECIST v.1.1. Łącznie, przynajmniej jeden pomiar EQ-5D uzyskano od 96,8% pacjentów włączonych do badania.

Użyteczności w stanach zdrowotnych modelu (PFS, progresja choroby) estymowano w oparciu o model mieszany, wykorzystując indywidualne dane EQ-5D pacjentów z badania *IMpower133*. W celu uwzględnienia ewentualnych różnic w jakości życia w trakcie leczenia porównywanymi interwencjami (które mogą wynikać np. z różnego profilu zdarzeń niepożądanych), użyteczności w stanie PFS wyznaczono oddzielnie dla ramio ATEZO+KPE i KPE, natomiast użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji obliczono wspólnie dla połączonych ramion modelu. Otrzymane użyteczności, przyjęte w podstawowym wariancie analizy kosztów-użyteczności, przedstawia Tabela 16. Użyteczności uzyskane w ramieniu karboplatyny i etopozydu przyjęto jako wspólne dla obu komparatorów (KPE, CPE).

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	ATEZO+KPE	Chemioterapia (KPE; CPE)	Źródło
Okres wolny od progresji choroby (PFS)	■	■	ATEZO+KPE; KPE – <i>IMpower133</i> CPE – założono jak dla KPE
Okres po progresji choroby (PPS)	■	■	ATEZO+KPE; KPE – <i>IMpower133</i> CPE – założono jak dla KPE

Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

Jak wcześniej wspomniano, użyteczności w okresie wolnym od progresji choroby mierzono w trakcie aktywnego leczenia, a zatem oszacowane wartości dla stanu PFS uwzględniają ewentualną utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas terapii. W związku z powyższym, nie było konieczne naliczanie w modelu dodatkowej utraty użyteczności związanej z AEs.

W ramach analizy wrażliwości testowane inne warianty użyteczności:

- z wykorzystaniem alternatywnych modeli regresji użyteczności z badania *IMpower133*
- z wykorzystaniem zestawów użyteczności pochodzących z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 4.8.1).

Wartości przyjęte w AW przedstawiono w Rozdziale 6.2.

Dodatkowo w modelu uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem pacjenta. Wykorzystano w tym celu badanie *Golicki 2017*, które dotyczy polskich norm użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej. Uwzględniona korekta polegała na stopniowym obniżaniu użyteczności w momentach, w którym średni wiek kohorty pacjentów w modelu przekraczał kolejne 10-letnie progi wiekowe, począwszy od 65 roku życia (startowy wiek kohorty modelu wynosi 62,6 lat; zob. Tabela 8). Mnożnik użyteczności dla danej kategorii wiekowej obliczano jako iloraz średniej ważonej użyteczności w tej kategorii wiekowej oraz średniej ważonej użyteczności w kategorii wiekowej odpowiadającej średniemu wyjściowemu wiekowi pacjentów (55-64 lat). Tabela 17 przedstawia wartości użyteczności w kolejnych grupach wiekowych w populacji ogólnej oraz mnożniki użyteczności wykorzystane do korekty użyteczności ze względu na wiek. Skorygowaną o wiek użyteczność obliczano poprzez przemnożenie bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia (zob. Tabela 16) przez odpowiedni dla aktualnego wieku kohorty mnożnik.

Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej oraz przyjęta w modelu korekta o wiek kohorty (za *Golicki 2017*).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)	Mnożnik dla stanów uwzględnionych w modelu *
55-64 lat	■	■	■
65-74 lat	■	■	■
75+ lat	■	■	■

W analizie wrażliwości testowano wariant bez korekty użyteczności ze względu na wiek.

4.9 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (ATEZO+KPE, KPE, CPE),
- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI)
- Koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, radioterapia, monitorowanie),
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

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

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

4.9.1 Koszty ocenianych interwencji

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 września 2019 r. (*MZ 30/08/2019*),
- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (*DGL 28/06/2019*) (dane DGL publikowane w późniejszym okresie nie zawierają liczby zrefundowanych opakowań, przez co nie jest możliwe wyznaczenie średnich cen efektywnych)
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (*DGL 29/08/2019*).

Ceny jednostkowe produktu Tecentriq (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w rozdziale 2.5. W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe atezolizumabu w warianttach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Tecentriq 1200 mg.

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

W rozważanym wskazaniu leczenia drobnokomórkowego raka płuca, produkt leczniczy Tecentriq podawany jest w stałej dawce 1200 mg w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia. Koszt refundacji leku dla płatnika w przeliczeniu na cykl trzytygodniowy wynosi zatem:

W fazie indukcyjnej, obejmującej pierwsze cztery cykle leczenia, atezolizumab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią z zastosowaniem karboplatyny i etopozydu. Karboplatynę podaje się w postaci dożylniej do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w pierwszym dniu cyklu. Etopozyd jest podawany przez pierwsze 3 dni każdego cyklu w dawce 100 mg/m², również we wlewie dożylnym.

Kalkulację zużycia i kosztu poszczególnych leków w przeliczeniu na 21-dniowy cykl przedstawia Tabela 19. W przypadku chemioterapii uwzględniono ceny efektywne pochodzące z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 29/08/2019), przyjmując średni koszt z sześciu pierwszych miesięcy 2019 roku (styczeń-czerwiec).

Tabela 19. Koszt leków w schemacie ATEZO+KPE.

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka jednorazowa	Dawka [mg] / cykl	Koszt / cykl
Atezolizumab				
Karboplatyna	0,23 zł / mg	AUC5 (508,67 mg *),	508,67 mg *	118,48 zł

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka jednorazowa	Dawka [mg] / cykl	Koszt / cykl
		w dn.1 cyklu	(max. 4 cykle)	(max. 4 cykle)
Etopozyd	0,16 zł / mg	100 mg/m ² pc., w dn.1-3 cyklu	553,61 mg (= 3 × 100 mg/m ² × 1,85 m ²) (max. 4 cykle)	88,34 zł (max. 4 cykle)

Koszty cyklu chemioterapii w schematach KPE i CPE obliczono przy założeniu następujących schematów dawkowania, zgodnych z dawkowaniem w badaniu *IMpower133* (KPE) i zaleceniami PUO (CPE):

- Cisplatyna + etopozyd (CPE); schemat dawkowania – cisplatyna (80 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle.
- Karboplatyna + etopozyd (KPE); schemat dawkowania – karboplatyna (AUC 5, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle.

Oszacowane koszty cyklu leczenia przedstawia Tabela 19. Analogicznie, uwzględniono średnie koszty rozliczenia miligrama substancji czynnych w 2019 roku, zaczerpnięte z komunikatu *DGL 29/08/2019*.

Tabela 20. Koszt leków w schematach KPE i CPE.

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka jednorazowa	Dawka [mg] / cykl	Koszt / cykl
Karboplatyna	0,23 zł / mg	AUC5 (508,67 mg *), w dn.1 cyklu	508,67 mg * (max. 4 cykle)	118,48 zł (max. 4 cykle)
Cisplatyna	0,52 zł / mg	80 mg/m ² pc., w dn.1 cyklu	147,63 mg (= 80 mg/m ² × 1,85 m ²) (max. 4 cykle)	77,28 zł (max. 4 cykle)
Etopozyd	0,16 zł / mg	100 mg/m ² pc., w dn.1-3 cyklu	553,61 mg (= 3 × 100 mg/m ² × 1,85 m ²) (max. 4 cykle)	88,34 zł (max. 4 cykle)

4.9.2 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. 1k do NFZ 100/2019) oraz „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 81/2019), 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 płuca.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1k do NFZ 100/2019)		
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 81/2019)		
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,02
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład schematów ATEZO+KPE, KPE i CPE wymagają infuzji dożylniej, w związku z czym w analizie podstawowej założono podanie leków w warunkach hospitalizacji jednodniowej:

- Leczenie w schemacie atezolizumab + KPE będzie rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.
- Chemioterapia 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 trakcie otrzymywania chemioterapii oraz przez 1 dzień w cyklu podczas leczenia atezolizumabu w fazie podtrzymującej (bez skojarzenia z CTH; zob. Tabela 22).

Tabela 22. Koszt podania leków w schematach ATEZO+KPE, KPE i CPE.

Interwencja	Dni podania leku / cykl	Koszt podania leków / dzień	Koszt / cykl
ATEZO+KPE	Cykle 1-4: 3 Cykl 5 i następane: 1	486,72 zł	Cykl 1-4: 1 460,16 zł Cykl 5 i następane: 486,72 zł
KPE	3	389,92 zł	1 169,75 zł
CPE	3	389,92 zł	1 169,75 zł

W analizie wrażliwości testowano wariant z założeniem podania atezolizumabu w trybie ambulatoryjnym.

4.9.3 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 (zob. załącznik 12.2, str. 104), monitorowanie leczenia atezolizumabem będzie wymagać wykonania badań diagnostycznych z częstotliwością co 3 tygodnie w fazie indukcji oraz co 6-12 tygodni w fazie leczenia podtrzymującego. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem atezolizumabu, rozliczanego co trzy tygodnie (zob. Rozdział 4.9.2). Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (*Program Tecentriq 2019*) jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (zał. B.6 do *MZ 30/08/2019*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę we wnioskowanym programie leczenia DRP atezolizumabem przyjęto na poziomie obowiązującego ryczałtu w programie B.6, tj. 3 927,00 zł (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka płuca (*NFZ 100/2019*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie. W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 225,78 zł.

W przypadku komparatorów (KPE, CPE) 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 97/2019), 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 186,56 zł w przeliczeniu na 21-dniowy cykl leczenia (zob. Tabela 24).

Tabela 24. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 97/2019).

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 (zob. Rozdział 4.7).

4.9.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w przynajmniej jednej grupie w badaniu *IMpower133*. 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
Niedokrwiłość	2 206,72	<p>Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.:</p> <p>S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł)</p> <p>S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł)</p> <p>S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł)</p> <p>ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2017-2018 (103,2%)</p>

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Biegunka	3 044,02	Ługowska 2012; wartość oryginalna (wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)
Gorączka neutropeniczna	6 142,64	Ługowska 2012; wartość oryginalna (wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)
Reakcja poinfuzyjna	67,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS (NFZ 88/2019)
Leukopenia	2 206,72	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.: S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2017-2018 (103,2%)
Neutropenia	6 142,64	Ługowska 2012; wartość oryginalna (wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)
Pancytopenia	2 206,72	Przyjęto jak dla anemii i leukopenii
Zapalenie płuc	1 467,35	Szkulciecka-Dębek 2014; wartość oryginalna (wg stanu na 2013 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2014-2018 (104,6%)
Małopłytkowość	2 206,72	Przyjęto jak dla anemii i leukopenii
Zaburzenia parametrów laboratoryjnych krwi:		W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS
Spadek liczby neutrofilów	67,00	Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Spadek liczby płytek krwi		
Spadek liczby krwinek białych		

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 4.6.3 wyznaczono cykliczne (tygodniowe) koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji (ATEZO+KPE) oraz komparatora (chemioterapia):

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na tydzień leczenia.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / tydzień leczenia
ATEZO+KPE	55,09 zł
Chemioterapia (KPE; CPE)	54,22 zł

Powyższy koszt naliczono w każdym cyklu (tygodniu) pozostawiania na leczeniu porównywanymi interwencjami. W analizie przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii CPE są jednako- kowe jak dla schematu KPE. Założenie to, choć upraszczające (cisplatyna i karboplatyna charakteryzują się odmiennym profilem bezpieczeństwa; Rossi 2012), nie ma jednak istotnego wpływu na wyniki ana- lizy.

4.9.5 Koszty profilaktycznego napromieniania mózgu

Guzy przerzutowe ośrodkowego układu nerwowego, występujące szczególnie często w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca, prowadzą do szybkiego pogorszenia stanu chorego oraz jego śmierci. Zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI, z ang. *prophylactic cranial irradiation*) prowadzi do zmniejszenia ryzyka powstawania przerzutów do mózgu u chorych na SCLC zarówno w przypadku postaci ograniczonej, jak i uogólnionej, i może wpływać na wydłużenie przeżycia całkowitego (Blanchard 2010).

W badaniu *IMpower133* dopuszczano stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu w fazie leczenia podtrzymującego (Horn 2018). Jako że odsetek otrzymujących PCI w porównywanych grupach był bardzo zbliżony (po 22 pacjentów w każdym z ramion badania, tj. 10,9% pacjentów), w modelu przyjęto jednakowy odsetek leczonych we wszystkich grupach (10,9%).

Koszt PCI przyjęto na poziomie średniego kosztu radioterapii paliatywnej, oszacowanego na 10 387,12 zł w oparciu o informacje podane w raporcie „Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna `2016” (Dylewska 2016). Koszt ten naliczono u 10,9% pacjentów w 13. cyklu modelu (tj. w pierwszym tygodniu fazy leczenia podtrzymującego).

4.9.6 Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby

Koszty drugiej linii leczenia systemowego DRP (tj. po progresji choroby w trakcie terapii porównywa- nymi interwencjami) oszacowano w oparciu o następujące dane:

- odsetek pacjentów leczonych aktywnie (chemioterapia, terapie celowane, inne terapie) po stwierdzeniu progresji przyjęto w oparciu o wyniki z badania *IMpower133*; dalsze aktywne leczenie otrzymało 44,8% (90 z 201) pacjentów w ramieniu ATEZO+KPE oraz 48,5% (98 z 202) pacjentów w grupie KPE;

- w ramach leczenia aktywnego uwzględniono trzy najczęstsze schematy chemioterapii stosowane w badaniu *IMpower133* w dalszej linii leczenia:
 - skojarzenie platyny z etopozydem (przyjęto średni koszt schematów KPE i CPE)
 - topotekan
 - schemat CAV (cyklofosamid, doksorubicyna i winkrystyna)
- łącznie schematy te stosowało ponad 50% pacjentów otrzymujących dalszą linię leczenia systemowego (CTH lub immunoterapia) w *IMpower133*. W niniejszej analizie nie uwzględniano możliwości stosowania immunoterapii ze względu na brak refundacji w leczeniu DRP w Polsce;
- średni koszt leków wchodzących w skład chemioterapii przyjęto w oparciu o dane NFZ - komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (*DGL 29/08/2019*) lub (w przypadku braku powyższych danych) komunikat NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (*DGL 28/06/2019*);
- poza kosztami substancji czynnych uwzględniono koszty podania leków (wszystkie schematy podawane dożylnie, stąd założono podanie w warunkach hospitalizacji jednodniowej) oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii (wyceny świadczeń przedstawia Tabela 21 i Tabela 24)
- schematy dawkowania ustalono na podstawie opracowania *Krzakowski 2019*;
- średni czas stosowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z badania *IMpower133*;
- przyjęto, że pacjenci nie poddani aktywnemu leczeniu systemowemu otrzymają kurs radioterapii;
- średni koszt radioterapii oszacowano w oparciu o informacje podane w raporcie „*Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna `2016`*” (*Dylewska 2016*).

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem i wyłącznie CTH. W związku z dużą ilością szczegółowych danych i obliczeń, szczegóły kalkulacji przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz '*Post disc. therapy cost*').

Tabela 27. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii ATEZO+KPE lub KPE.

Etap obliczeń	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia ATEZO+KPE	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia KPE
---------------	---	---

Etap obliczeń	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia ATEZO+KPE	Pacjenci po progresji stwierdzonej w trakcie leczenia KPE
Odsetek pacjentów leczonych aktywnie po progresji	44,78%	48,51%
Średni koszt leczenia aktywnego po progresji przypadający na jednego pacjenta leczonego po progresji	4 900,61 zł	5 082,91 zł
Średni koszt radioterapii	10 387,12 zł	10 387,12 zł
	7 930,47 zł	7 813,79 zł
Średni całkowity koszt leczenia po progresji	obliczone jako: 44,78% × 4 900,61 zł + (1- 44,78%) × 10 387,12 zł	obliczone jako: 48,51% × 5 082,91 zł + (1- 48,51%) × 10 387,12 zł

Średni koszt leczenia po progresji stwierdzonej w trakcie terapii ATEZO+KPE lub chemioterapii w schemacie KPE oszacowano na poziomie odpowiednio 7 930,47 zł i 7 813,79 zł. Ze względu na brak danych dotyczących dalszego leczenia po terapii KPE założono, że koszt ten jest jednakowy dla obu schematów chemioterapii (7 813,79 zł/pacjenta).

4.9.7 Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji choroby, opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (Krzakowski 2019). Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto, że opieka podtrzymująca będzie wiązać się ze stałym monitorowaniem stanu pacjenta. Dla uproszczenia przyjęto, że koszt miesięczny monitorowania będzie równy kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej (w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej), równoważny kosztowi jednej wizyty odpowiadającej świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 88/2019), wycenionej na 67 zł (15,41 zł/tygodniowy cykl modelu).

4.9.8 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 pacjentów zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania atezolizumabu w leczeniu NDRP (Tecentriq AE NDRP 2017). Koszt przyjęty w tej analizie wyniósł 6 398,28 zł na jednego pacjenta (koszt wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów

klinicznych) i pochodził pierwotnie z analizy *Opdivo AE 2015*. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2018 (102,4%; zob. Rozdział 12.4). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na $6\,398,28\text{ zł} \times 102,4\% = 6\,551,72\text{ zł}$ (zob. Tabela 28).

Tabela 28. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	6 551,72 zł (opieka w stanie terminalnym obejmuje ostatnie 2,2 miesiąca życia)	<i>Opdivo AE 2015</i> , z aktualizacją o CPI w latach 2016-2018: koszt oszacowane na podstawie opinii ekspertów. W niniejszej analizie przyjęto koszt wyznaczony z perspektywy NFZ. Dla porównania: koszt z perspektywy NFZ+pacjent był wyższy jedynie o około 80 zł, zatem rozróżnienie dwóch perspektyw nie wpłynęłoby znacząco na koszt.

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

5 Walidacja modelu

5.1 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 wariantcie 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 8.1 (str. 75).

5.2 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 drobnokomórkowego raka płuca (Rozdział 3, str. 20). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 97).

5.3 Walidacja zewnętrzna

Ponieważ w analizie podstawowej modelowanie OS przeprowadzono z wykorzystaniem zewnętrznych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) oraz efektu względnego (HR) atezolizumabu z badania RCT (*IMpower133*), w ramach walidacji zewnętrznej zasadne było porównanie zgodności wyników modelowania z wynikami badania *IMpower133* dla obu ramion leczenia (ATEZO+KPE i KPE). Ponadto oceniono wiarygodność długookresowych projekcji modelu dla standardowej chemioterapii (w schemacie KPE lub CPE) w porównaniu z dostępnymi danymi z badań obserwacyjnych i rejestrów.

Nie odnaleziono innych (poza *IMpower133*) długookresowych badań dotyczących zastosowania atezolizumabu w leczeniu DRP, dlatego porównanie zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi innymi niż badanie RCT nie było możliwe.

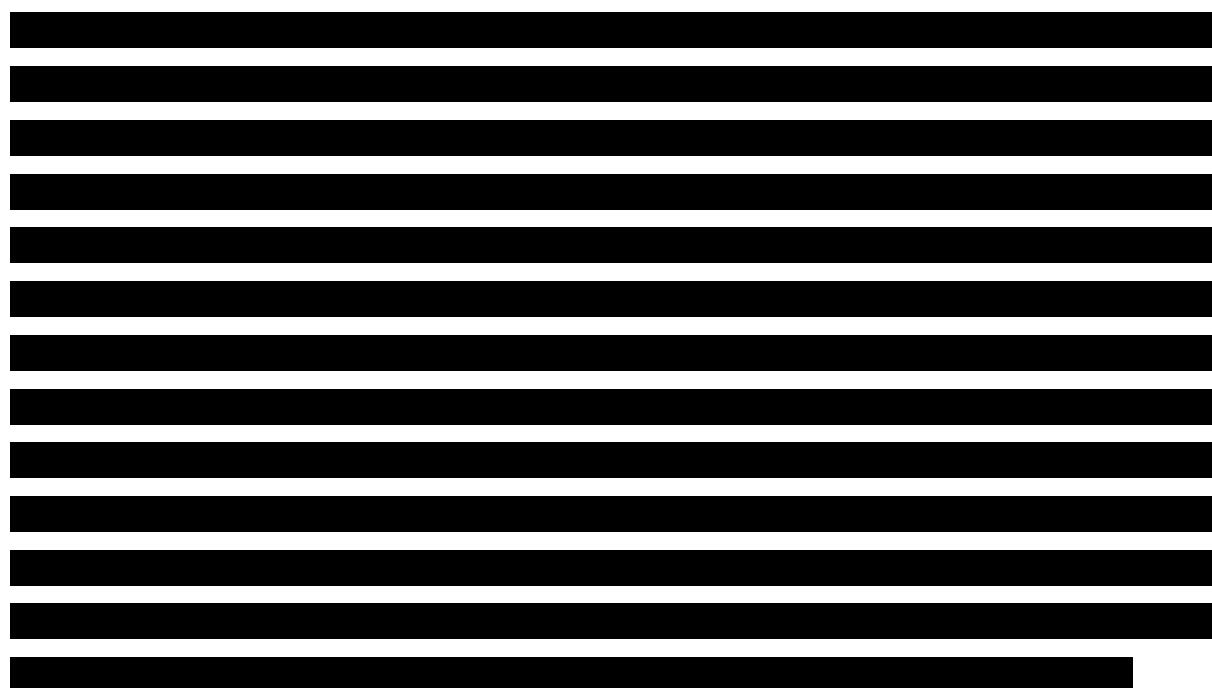
Porównanie wyników modelowania z wynikami badania *IMpower133*

Wyznaczone w badaniu *IMpower133* mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetki przeżyć 6, 12 i 18 miesięcznych (max. horyzont obserwacji w badaniu *IMpower133* wynosił 21 mies.) zestawiono

wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych.

Tabela 29. Porównanie wyników modelu z wynikami badania *IMpower133*.

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		KPE	
	Badanie <i>IMpower133</i>	Model ekonomiczny	Badanie <i>IMpower133</i>	Model ekonomiczny
Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS)	■	■	■	■
6-mies. OS [%]	■	■	■	■
12-mies. OS [%]	■	■	■	■
18-mies. OS [%]	■	■	■	■



Porównanie długookresowych wyników modelowania w ramieniu CTH z danymi obserwacyjnymi

Tabela 30 przedstawia zestawienie 5-letnich odsetków przeżycia pacjentów z ES-SCLC podczas leczenia standardowego (CTH) w modelu ekonomicznym oraz danych z rzeczywistej praktyki (baza Flatiron Health, dane z rejestru SEER).

Tabela 30. Porównanie długookresowych wyników modelu w grupie CTH z danymi RWE.

Punkt końcowy	KPE	
	Model ekonomiczny	Dane obserwacyjne

5-letni OS [%]	2,7%	2,8% (rejestr SEER) * 4,8% (baza FLATIRON)
----------------	------	---

* w rejestrze SEER podawano względne odsetki przeżyć, tj. odsetki przeżyć w populacji ES-SCLC względem oczekiwanego przeżycia w populacji osób zdrowych. Biorąc pod uwagę, że 5-letni OS w populacji ogólnej w wieku 60-65 lat (średni wiek rozpoznania DRP) przekracza 90%, 5-letni OS będzie jedynie nieznacznie niższy od raportowanego względnego przeżycia.

Uzyskane w modelu ekonomicznym projekcje przeżycia 5-letniego dla standardowej chemioterapii (3%) nie odbiegają od wartości podawanych w rejestrach (3-5%), co potwierdza zasadność wykorzystania danych z bazy Flatiron oraz użycia log-logistycznego rozkładu czasu przeżycia.

Należy jednak zauważyć, że dane z rejestrów uwzględniały jedynie pacjentów stosujących standardową chemioterapię. Uzyskany w modelu odsetek przeżyć 5-letnich w ramieniu ATEZO+KPE wydaje się realistyczny, gdyż możliwe jest, że przy charakterystycznym dla immunoterapii utrzymywaniu się długookresowej skuteczności, poprawa przeżycia całkowitego będzie utrzymywać się w długim okresie obserwacji (*Chen 2013*). Walidacja tego wyniku wymagałaby jednak dłuższej obserwacji pacjentów leczonych atezolizumabem w ramach badania klinicznego lub warunków rzeczywistej praktyki.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	7 dni	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	██████	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek mężczyzn	■	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średnia masa ciała	■	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średni wzrost	■	Populacja badania <i>IMpower133</i> (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Klirens kreatyniny	1 mg/dl	Założenie (do kalkulacji dawki karboplatyny)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla chemioterapii (KPE i CPE)	■	■
Hazard względny zgonu dla porównania ATEZO+KPE względem chemioterapii (KPE i CPE)	0,68	Badanie <i>IMpower133</i> (wynik dla populacji bez przerzutów do OUN, zgodnej z projektem programu lekowego)
Krzywa TTOT dla atezolizumabu	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą parametryczną (model uogólniony gamma) dopasowaną do danych z badania <i>IMpower133</i>	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMpower133</i>
Krzywa TTOT dla chemioterapii (KPE i CPE)	Estymator Kaplana-Meiera z badania <i>IMpower133</i>	Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMpower133</i> Czas leczenia cisplatyną założono jak dla karboplatyny
Krzywa PFS dla atezolizumabu	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą parametryczną (model log-logistyczny) dopasowaną do danych z badania <i>IMpower133</i>	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMpower133</i>
Krzywa PFS dla chemioterapii (KPE)	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą parametryczną (model log-logistyczny) dopasowaną do danych z badania <i>IMpower133</i>	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMpower133</i>
Hazard względny progresji lub zgonu dla porównania ATEZO+KPE względem chemioterapii (CPE)	0,70	Porównanie pośrednie (AKL <i>Tecentriq</i> 2019)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 11, str. 40)	<i>IMpower133</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby”	■	Badanie <i>IMpower133</i> Dla CPE – założono jak dla KPE
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	■	Badanie <i>IMpower133</i>

Parametr	Wartość	Źródło/zakożenie
Mnożniki użyteczności bazowych ze względu na wiek pacjentów w kohorcie	[REDACTED]	Na podst. <i>Golicki 2017</i>
Parametry kosztowe		
Koszt atezolizumabu	[REDACTED]	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMpower133</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
Koszt karboplatyny	118,48 zł / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMpower133</i> i <i>Krzakowski 2019</i> Cena jednostkowa: <i>DGL 29/08/2019</i>
Koszt cisplatyny	77,28 zł / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMpower133</i> i <i>Krzakowski 2019</i> Cena jednostkowa: <i>DGL 29/08/2019</i>
Koszt etopozydu	88,34 zł / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMpower133</i> i <i>Krzakowski 2019</i> Cena jednostkowa: <i>DGL 29/08/2019</i>
Koszty podania leków w programie lekowym (ATEZO+KPE)	486,72 zł za każdy dzień podania leków	zał. 1k do <i>NFZ 100/2019</i>
Koszty podania chemioterapii (KPE, CPE)	389,92 zł za każdy dzień podania leków	zał. 1e do <i>NFZ 81/2019</i>
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	3 927,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.6 (zał. 2. Do <i>DGL 100/2019</i>)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł / miesiąc	zał. 1j do <i>NFZ 97/2019</i>
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 25, str. 57)	Źródła danych przedstawione w tabeli (Tabela 25, str. 57)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ATEZO+KPE)	55,09 zł / tydzień leczenia	Obliczenia własne
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (KPE; CPE)	54,22 zł / tydzień leczenia	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów poddawanych profilaktycznemu napromienianiu mózgu (PCI)	10,9%	Badanie <i>IMpower133</i>
Koszt profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI)	10 387,12 zł	Na podstawie <i>Dylewska 2016</i>
Koszt dalszego leczenia po progresji (ATEZO+KPE)	7 930,47 zł	Obliczenia własne (szczegóły w Rozdziale 4.9.6, Tabela 27)
Koszt dalszego leczenia po progresji (KPE; CPE)	7 813,79 zł	Obliczenia własne (szczegóły w Rozdziale 4.9.6, Tabela 27)
Koszt opieki końca życia	6 551,72 zł	<i>Tecentriq AE NDRP 2017, Opdivo AE 2015</i> , zaktualizowane o CPI

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jedno- i dwukierunkowej wybrano dziesięć 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 znacznego wpływu na wyniki modelu (np. użyteczności, hazard względny zgonu).

Tabela 32. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	0% (koszty i wyniki)	5% (koszty) 5% (wyniki)	Zalecane w <i>AOTMiT 2016</i>
2	Użyteczność w stanie przed progresją	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. <i>IMpower133</i>
3	Użyteczność w stanie po progresji	██████████	██████████	██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. <i>IMpower133</i>
4	Hazard względny zgonu dla porównania ATEZO+KPE vs CTH	0,68	0,66	0,70	Wariant min.: HR dla porównania ATEZO+KPE vs CPE z porównania pośredniego w populacji bez OUN (<i>AKL Tecentriq 2019</i>) Wariant max.: HR dla porównania ATEZO+KPE vs KPE z populacji ITT w badaniu <i>IMpower133 (Horn 2018)</i>
5	Powierzchnia ciała	██████████	██████████	██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego (kohorta polska badania <i>IMpower133</i>)
6	Koszty związane z podaniem leków	486,72 zł / dzień (program lekowy) 389,92 zł / dzień (CTH)	243,36 zł / dzień (program lekowy) 194,96 zł / dzień (CTH)	730,08 zł / dzień (program lekowy) 584,88 zł / dzień (CTH)	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
7	Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie	3 927,00 zł	1 963,50 zł	5 890,50 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
8	Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	270,40 zł	135,20 zł	405,60 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
9	Koszty dalszego leczenia po progresji	ATEZO+KPE: 7 930,47 zł; CTH: 7 813,79 zł	ATEZO+KPE: 3 965,24 zł; CTH: 3 906,89 zł	ATEZO+KPE: 11 895,71 zł; CTH: 11 720,68 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
10	Koszty opieki terminalnej	3 275,86	6 551,72	9 827,59	Założenie własne ($\pm 50\%$ oszacowania podstawowego)

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

Tabela 33. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariacie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Horyzont czasowy analizy – min.	20	10	Założenie własne
S.2	Horyzont czasowy analizy – max.	20	30	Założenie własne
S.3	Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	Z uwzględnieniem korekty (mnożniki użyteczności wyznaczone na podst. <i>Golicki 2017</i>)	[REDACTED]	Założenie własne
S.4	Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Labbe 2017</i>)	Zestaw użyteczności na podst. badania <i>IMpower133</i>	PFS: 0,72 Progresja: 0,52	Na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności
S.5	Użyteczności z badania <i>IMpower133</i> , z rozróżnieniem według czasu do zgonu	Założenie stałych użyteczności dla stanów zdrowotnych	[REDACTED]	Na podstawie alternatywnego modelu użyteczności z badania <i>IMpower133</i>
S.6	Krzywa OS dla CTH: model log-normalny	[REDACTED]	model log-normalny	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.8	Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	Estymator KM + model log-logistyczny	estymator KM + model uogólniony gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.9	Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	Estymator KM + model log-logistyczny	estymator KM + model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.10	Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	Estymator KM + model uogólniony gamma	estymator KM + model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.11	Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	Estymator KM + model uogólniony gamma	estymator KM + model wykładniczy	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.12	Pominięcie radioterapii w koszcie dalszego leczenia po progresji	Naliczanie kosztów RT u pacjentów, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia systemowego	Koszty dalszego leczenia po progresji (bez RT): 2 194,30 zł (ATEZO+KPE) 2 465,97 (CTH)	Założenie własne (w badaniu <i>IMpower133</i> nie stosowano rutynowo RT po progresji)
S.13	Charakterystyka pacjentów z populacji ITT badania <i>IMpower133</i>	Charakterystyka pacjentów z polskiej kohorty badania <i>IMpower133</i>		Badanie <i>IMpower133</i>
S.14	Podanie atezolizumabu (bez CTH) w warunkach ambulatoryjnych	Podanie atezolizumabu w warunkach hospitalizacji jednodniowej	Koszt podania ATEZO: 108,16 zł	Założenie własne

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 34. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
HR dla OS (ATEZO+KPE vs CTH)	Log-Normalny	Ln(mean) = -0,39	SE = 0,14
HR dla PFS (ATEZO+KPE vs CPE)	Log-Normalny	Ln(mean) = -0,36	SE = 0,15
Parametry krzywej parametrycznej (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywej parametrycznej (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Parametry krzywej parametrycznej (TTOT)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Koszty hospitalizacji 1-dniowej w programie	Normalny	Mean = 486,72	SE = 48,67
Koszty hospitalizacji 1-dniowej w celu podania chemioterapii	Normalny	Mean = 389,92	SE = 38,99
Roczny ryczałt za diagnostykę w programie	Normalny	Mean = 3 927,00	SE = 392,70
Tygodniowe koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	Normalny	Mean = 15,41	SE = 1,54
Koszt RT	Normalny	Mean = 10 387,12	SE = 1 038,71
Koszty opieki terminalnej	Normalny	Mean = 6 551,72	SE = 655,17
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”- ATEZO+KPE	Normalny	██████████	██████████
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”- CTH	Normalny	██████████	██████████
Użyteczność w stanie zdrowia „Po progresji”	Normalny	██████████	██████████

Wielowymiarowe rozkłady parametrów krzywych przeżycia wraz z macierzami wariancji-kowariancji wyznaczono w ramach procedury dopasowania krzywych parametrycznych (w programie SAS). Rozkłady dla hazardu względnego wyznaczono w oparciu o 95% przedział ufności uzyskany w badaniu *IMpower133* (dla porównania z KPE) lub w porównaniu pośrednim (dla porównania z CPE). Rozkład użyteczności stanów zdrowia pochodzi z modelu regresji użyteczności opartym na indywidualnych danych pacjentów z badania *IMpower133*. Dla parametrów kosztowych, w przypadku których nie było możliwe oszacowanie zmienności parametru (błędu standardowego), przyjęto wartość SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej.

7 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq 1200 mg.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, od-

powiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia rozległej postaci DRP, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 35).

Tabela 35. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt [zł] ATEZO+KPE	Koszt [zł] KPE	Koszt [zł] CPE	Różnica [zł] (ATEZO+KPE vs KPE)	Różnica [zł] (ATEZO+KPE vs CPE)
Koszt atezolizumabu (z uwzględnieniem RSS)	████	█	█	████	████
Koszt atezolizumabu (bez uwzględnienia RSS)	████			████	████
Koszty chemioterapii	██	██	██	██	██
Koszty podania leków	████	████	████	████	████
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	████	██	██	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	██	██	██	██
Koszty PCI	████	████	████	█	█
Koszty kolejnej linii leczenia	████	████	████	██	██
Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	██	██	██	██	██
Koszty opieki końca życia	████	████	████	██	██
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	████	████	████	████	████
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	████			████	████

Kolejna Tabela 36 przedstawia zestawienie dyskontowanych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 36. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	ATEZO+KPE	KPE	CPE	Różnica (ATEZO+KPE vs KPE)	Różnica (ATEZO+KPE vs CPE)
Średni czas przeżycia całkowitego, w tym:	■	■	■	■	■
Średni czas przeżycia wolnego od progresji:	■	■	■	■	■
Średni czas przeżycia po progresji	■	■	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	■	■	■	■	■

7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 37 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności strategii ATEZO+KPE względem standardowej chemioterapii (KPE; CPE) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq 1200 mg.

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ATEZO vs. CTH)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Porównanie ATEZO+KPE vs KPE					
ATEZO+KPE	■	■	■	■	■
KPE	■	■	■	■	■
Porównanie ATEZO+KPE vs CPE					
ATEZO+KPE	■	■	■	■	■
CPE	■	■	■	■	■

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z KPE zamiast standardowej chemioterapii oszacowano na:

7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ATEZO vs. CTH)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Porównanie ATEZO+KPE vs KPE					
ATEZO+KPE					
KPE					
Porównanie ATEZO+KPE vs CPE					
ATEZO+KPE					
CPE					

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z KPE zamiast standardowej chemioterapii oszacowano na:

7.3 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 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg, 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* (139 953 zł/QALY).

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (finansowanie przez Wnioskodawcę pierwszego cyklu leczenia), ceny progowe obliczono oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq 1200 mg, kolejno dla porównania z KPE oraz CPE, przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Wariant	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena brutto [zł] ¹⁾
Porównanie ATEZO+KPE vs KPE		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	██████
Porównanie ATEZO+KPE vs CPE		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	██████

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

8 Wyniki analizy wrażliwości

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

- Jedno- i dwukierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie dla porównania ze schematami KPE i CPE, w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 68).

8.1.1 Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości

8.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), kolejno dla porównania ze schematem KPE (Tabela 40) oraz CPE (Tabela 41).

Tabela 40. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs KPE).

Wariant		Koszt (ATEZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATEZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy											
Warianty analizy wrażliwości											
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min										
	max										
Użyteczność w stanie przed progresją	min										
	max										
Użyteczność w stanie po progresji	min										
	max										
Hazard względny zgonu dla ATEZO+KPE vs CTH	min										
	max										
Powierzchnia ciała	min										
	max										

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Koszty związane z podaniem leków	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 41. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs CPE).

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Warianty analizy wrażliwości											
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie przed progresją	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Użyteczność w stanie po progresji	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Hazard względny zgonu dla ATEZO+KPE vs CTH	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Powierzchnia ciała	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Koszty związane z podaniem leków	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Koszty opieki terminalnej	min	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████
	max	████	████	████	████	██	██	██	████	██	████

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

8.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 42 (porównanie z KPE) i Tabela 43 (porównanie z CPE).

Tabela 42. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs KPE).

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy											
Warianty analizy wrażliwości											
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min										
	max										
Użyteczność w stanie przed progresją	min										
	max										
Użyteczność w stanie po	min										

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
progresji	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hazard względny zgonu dla ATEZO+KPE vs CTH	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Powierzchnia ciała	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty związane z podaniem leków	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej	min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 43. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs CPE).

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant		Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Warianty analizy wrażliwości											
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczność w stanie przed progresją	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczność w stanie po progresji	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Hazard względny zgonu dla ATEZO+KPE vs CTH	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Powierzchnia ciała	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty związane z podaniem leków	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	max	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty opieki terminalnej	min	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

8.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

8.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), kolejno dla porównania ze schematem KPE (Tabela 44) oraz CPE (Tabela 45).

Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs KPE).

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Warianty analizy wrażliwości										
Horyzont czasowy analizy – min.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy analizy – max.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Labbé 2017</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności z badania <i>IMpower133</i> , z rozróżnieniem według czasu do zgonu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywa OS dla CTH: model log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Modelowanie OS: w oparciu wyłącznie o <i>IMpower133</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pominięcie radioterapii w koscie dalszego leczenia po progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów z populacji ITT badania <i>IMpower133</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Podanie atezolizumabu (bez CTH) w warunkach ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs CPE).

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Warianty analizy wrażliwości										
Horyzont czasowy analizy – min.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy analizy – max.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Labbé 2017</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Użyteczności z badania <i>IMpower133</i> , z rozróżnieniem według czasu do zgonu	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywa OS dla CTH: model log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Modelowanie OS: w oparciu wyłącznie o <i>IMpower133</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Pominięcie radioterapii w koszcie dal-	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

8.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 46 (porównanie z KPE) i Tabela 47 (porównanie z CPE).

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs KPE).

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy										
Warianty analizy wrażliwości										
Horyzont czasowy analizy – min.										
Horyzont czasowy analizy – max.										
Brak korekty użyteczności ze względu na wiek										
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Labbé 2017</i>)										
Użyteczności z badania <i>IMpower133</i> , z różnicowaniem według czasu do zgonu										
Krzywa OS dla CTH: model log-normalny										
Modelowanie OS: w oparciu wyłącznie o <i>IMpower133</i>										

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (KPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (KPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Pominięcie radioterapii w koszcie dalszego leczenia po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka pacjentów z populacji ITT badania <i>IMpower133</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Podanie atezolizumabu (bez CTH) w warunkach ambulatoryjnych	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs CPE).

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Warianty analizy wrażliwości										
Horyzont czasowy analizy – min.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy analizy – max.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

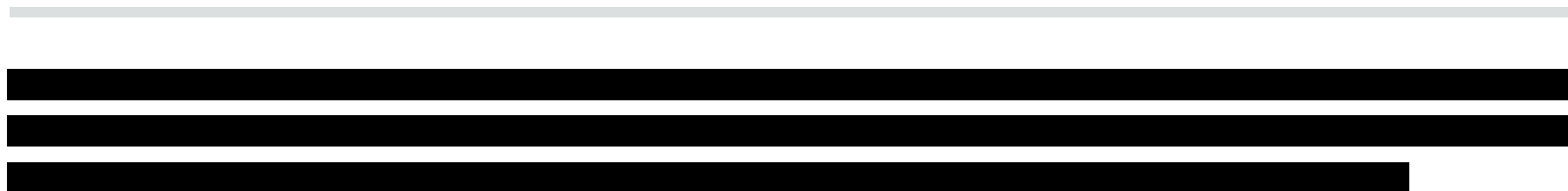
Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wariant	Koszt (ATE-ZO+KPE)	w tym koszt Tecentriq	Koszt (CPE)	Różnica kosztów	QALY (ATE-ZO+KPE)	QALY (CPE)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq
Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Labbé 2017</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności z badania <i>IMpower133</i> , z rozróżnieniem według czasu do zgonu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywa OS dla CTH: model log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Modelowanie OS: w oparciu wyłącznie o <i>IMpower133</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pominięcie radioterapii w koscie dalszego leczenia po progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów z populacji ITT badania <i>IMpower133</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Podanie atezolizumabu (bez CTH) w warunkach ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym



Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca
w stadium rozległym

8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 70). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

8.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq 1200 mg.

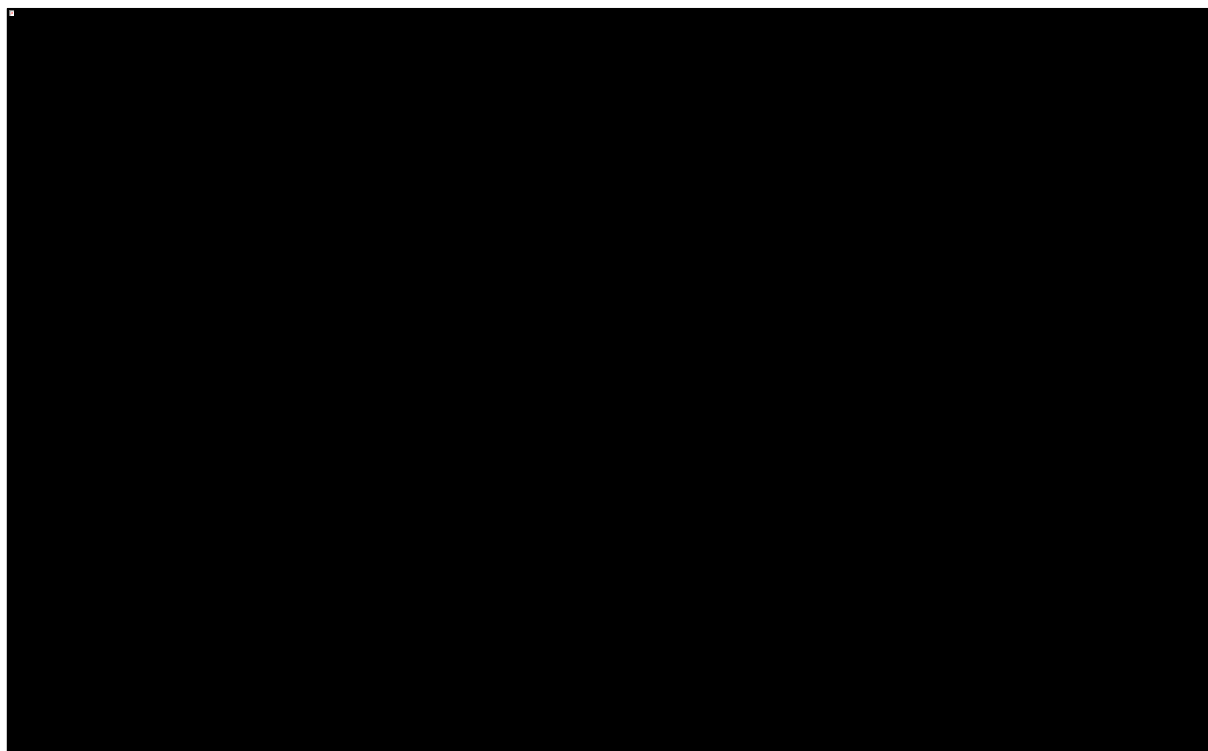
Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	ATEZO+KPE	KPE	CPE	Inkrementalne: ATEZO+KPE vs KPE	Inkrementalne: ATEZO+KPE vs CPE
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)					
QALY: Średnia (95% CI)					
ICUR [zł/QALY]					

analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł 171 tys. zł/QALY względem obu komparatorów.

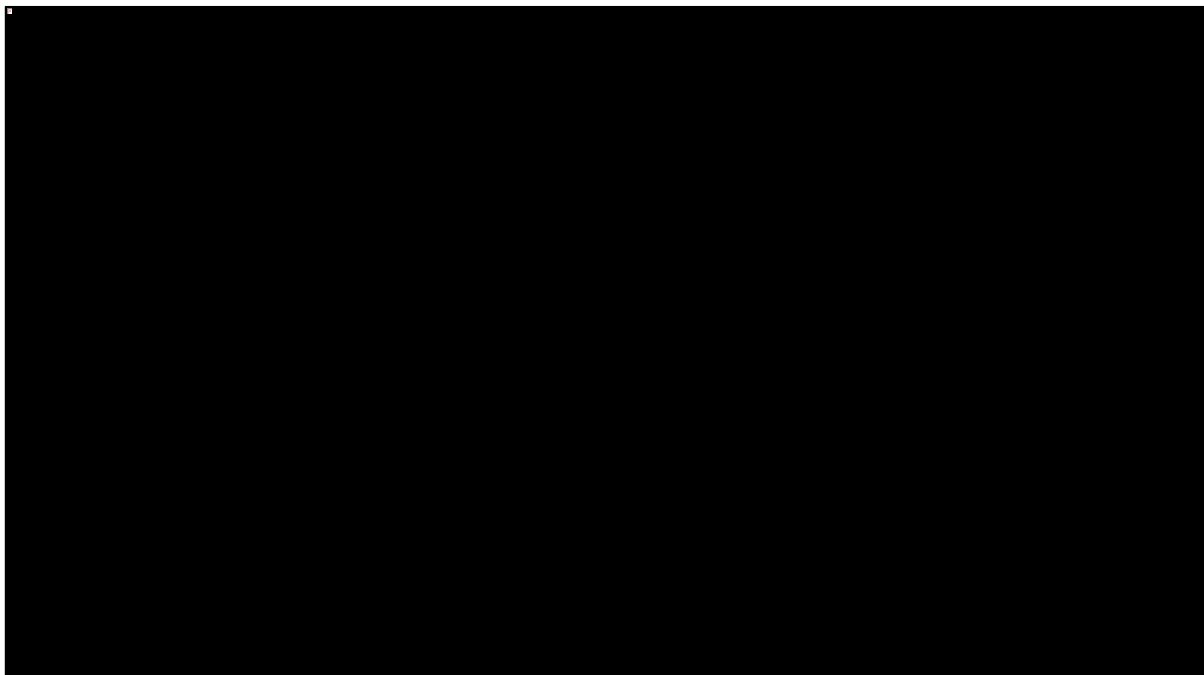
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (ATEZO+KPE) a komparatorami (KPE – niebieskie punkty, CPE – zielone punkty; Wykres 10). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Tecentriq.

Wykres 10. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATE-ZO+KPE vs CTH (KPE; CPE) (z uwzględnieniem RSS).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 11), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem pozostałych interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L ES-SCLC (z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu z KPE jest strategią kosztowo-efektywną (jednocześnie względem KPE oraz CPE) z prawdopodobieństwem [redacted].

8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

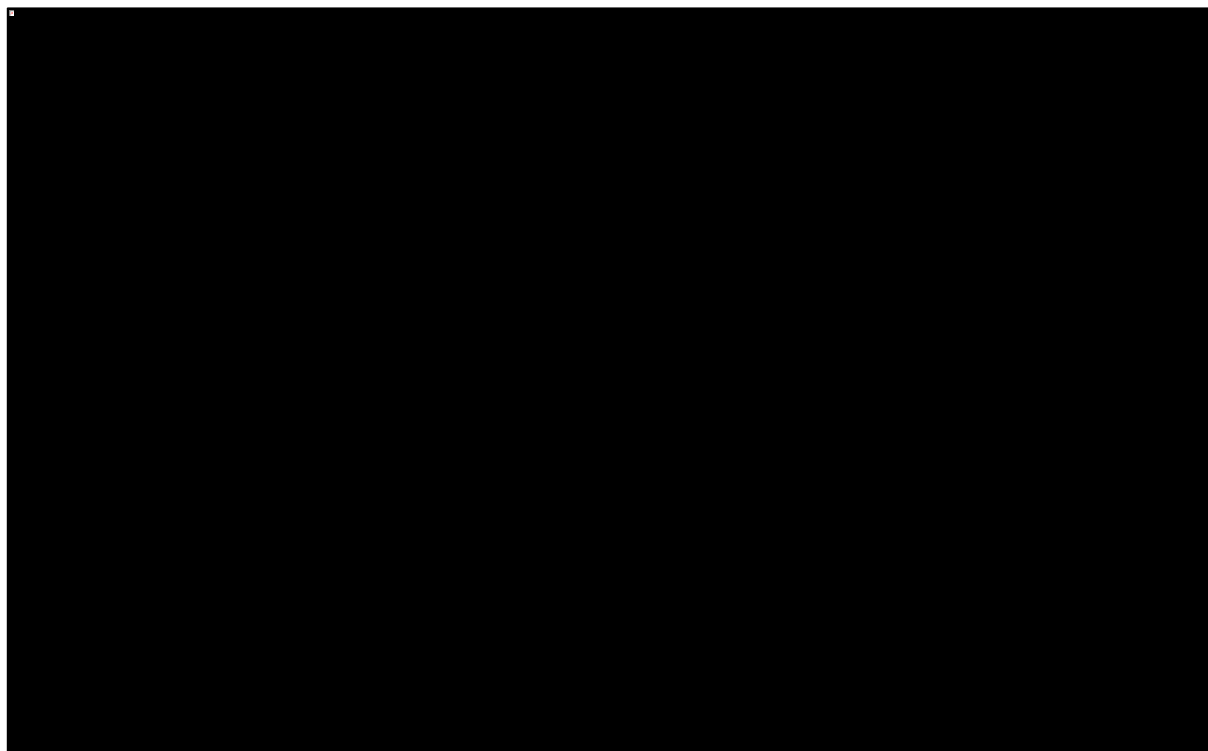
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq 1200 mg.

Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	ATEZO+KPE	KPE	CPE	Inkrementalne: ATEZO+KPE vs KPE	Inkrementalne: ATEZO+KPE vs CPE
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY: Średnia (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]				[redacted]	[redacted]

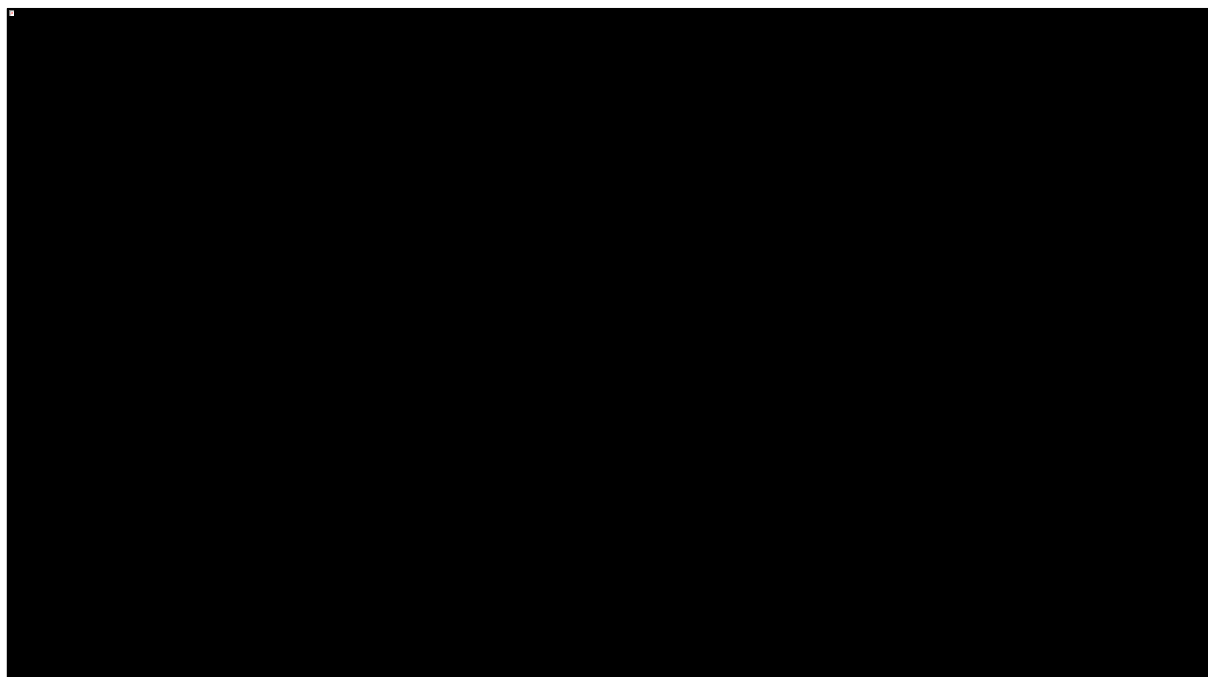
Podobnie jak w wariancie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (Wykres 12).

Wykres 12. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATE-ZO+KPE vs CTH (KPE; CPE) (bez uwzględnienia RSS).



Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem pozostałych interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY), przedstawia Wykres 13.

Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L ES-SCLC (bez uwzględnienia RSS).



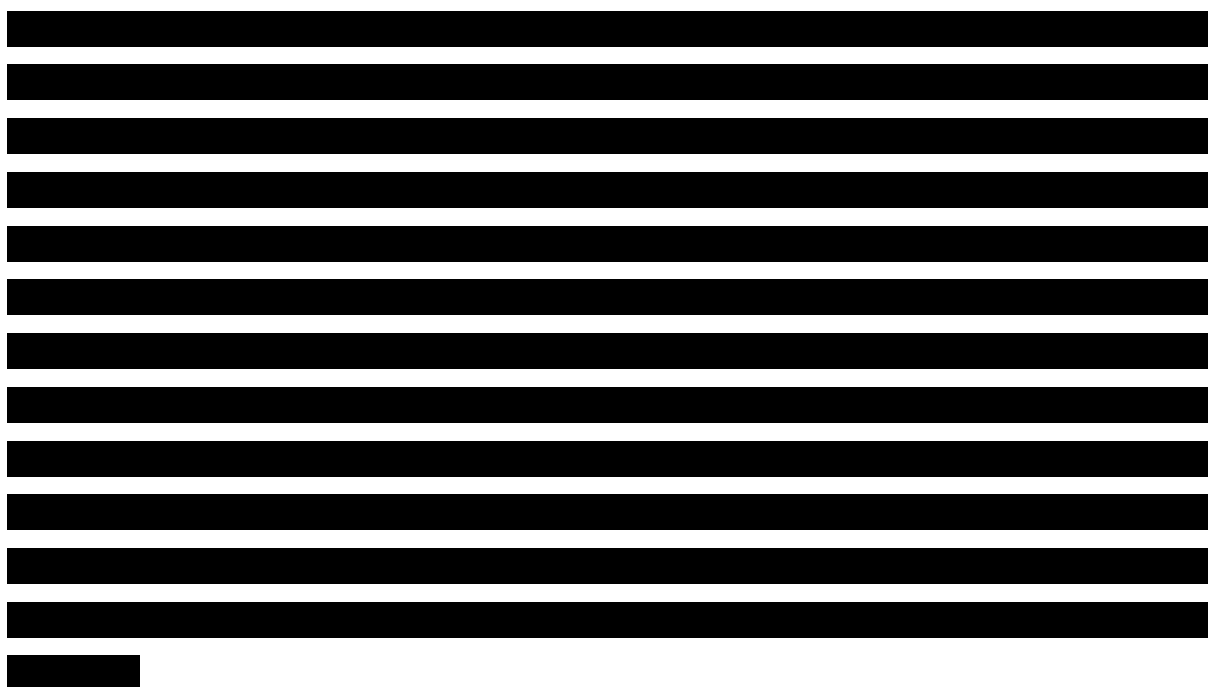
Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu z KPE jest strategią kosztowo-efektywną (jednocześnie względem KPE oraz CPE) z prawdopodobieństwem [REDACTED].

9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na zaawansowanego raka płuca. 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:

Prognozowanie przeżycia całkowitego (OS)

[REDACTED]



Porównanie z cisplatyną i etopozydem (CPE)

Ze względu na brak badań *head-to-head* porównujących atezolizumab z chemioterapią opartą na cisplatynie, w modelu przyjęto kilka upraszczających założeń związanych z zużyciem zasobów w ramieniu CPE. Założono w szczególności, że liczba cykli leczenia cisplatyną oraz struktura dalszego leczenia po progresji będzie taka sama jak dla karboplatyny w badaniu *IMpower133*. Przyjęto również, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych będą takie same dla obu schematów chemioterapii (KPE i CPE), co jest założeniem upraszczającym ze względu na odmienny profil bezpieczeństwa obu pochodnych platyny (*Rossi 2012*). Ze względu na niewielki wpływ kosztów CTH oraz AEs na koszty inkrementalne w modelu, poczynione założenia nie powinny mieć jednak istotnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z analizy.

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

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

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

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii atezolizumabem lub chemioterapią opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (Krzakowski 2019). W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania immunoterapii atezolizumabem w skojarzeniu ze standardową chemioterapią pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (Wymagania MZ).

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianą interwencją był atezolizumab stosowany w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w schemacie karboplatyna + etopozyd. Chemioterapię podawano przez pierwsze cztery cykle leczenia (faza indukcji), po czym w fazie leczenia podtrzymującego stosowano monoterapię atezolizumabem do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Jako komparatory dla atezolizumabu przyjęto dwa schematy chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) i etopozydu. Dane z badania oceniającego epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca wskazują, że sche-

maty te mają łącznie ponad 90% udział w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów w rozległym stadium DRP, przy czym dominującym schematem jest skojarzenie cisplatyny z etopozydem (75% udział). W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *IMpower133*, ocenianą interwencję porównano ze schematem KPE (karboplatyna + etopozyd), jednak uznaje się – co jest poparte wynikami badań *head-to-head* – że oba skojarzenia pochodnej platyny z etopozydem charakteryzują się zbliżoną skutecznością (*Rossi 2012*, *AKL Tecentriq 2019*). W związku z powyższym przyjęte w analizie założenie jednakowego przeżycia całkowitego w obu schematach chemioterapii jest uzasadnione i nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji”, „zgon”. Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka płuca (*Krzakowski 2019*). Struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyję-

to perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego raka płuca.

W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia zaawansowanych nowotworów: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu, koszty dalszego leczenia po progresji (chemioterapia i radioterapia, opieka podtrzymująca), koszty opieki terminalnej. [REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe składowe koszty całkowity miały znacznie mniejszy wpływ na inkrementalne koszty. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs, odsetek otrzymujących PCI, struktura dalszego aktywnego leczenia po progresji) określono w oparciu o badanie *IMpower133*.

[REDACTED]

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwie analizy użyteczności kosztów, gdzie ocenianą interwencją stanowiło zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia DRP w chorobie rozległej w Stanach Zjednoczonych (*Zhou 2019*) i w Chinach (*Li 2019*). Populacja, interwencja i komparatory w badaniach były zgodne z przyjętymi w niniejszej analizie. W obu publikowanych analizach wykorzystano model Markowa, skuteczność kliniczną modelowano w oparciu o badanie *IMpower133*, a użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikowanej literatury. W analizie ekonomicznej *Zhou 2019* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 528 810 \$/QALY. Autorzy analizy zaznaczyli, że ich wynik wiąże się z pewnymi ograniczeniami, wynikającymi głównie z faktu częstszego stosowania immunoterapii w kolejnych liniach leczenia w grupie CTH badania *IMpower133*, a także z niepewności związanej z przyjętymi wartościami kosztów oraz brakiem optymalnych wartości użyteczności dla badanej populacji (przyjęto wartości z populacji z NSCLC). W drugiej z odnalezionych analizy, wartość ICUR dla atezolizumabu wyniosła 149 tys. \$/QALY, przekraczając kilkukrotnie próg opłacalności technologii lekowych w Chinach (*Li 2019*).

W analizie *Zhou 2019* zastosowano uproszczone podejście do modelowania przeżycia, zakładając stałe w czasie prawdopodobieństwo progresji i zgonu wyznaczone w oparciu o mediany PFS i OS w badaniu *IMpower133*. W abstrakcie *Li 2019* nie przedstawiono natomiast szczegółów dotyczących modelowania przeżycia (poza informacją, że dane o skuteczności klinicznej pochodziły z badania *IMpower133*). Pomimo spójności wykorzystanych źródeł danych dotyczących skuteczności, inkrementalne wyniki zdrowotne strategii ATEZO+KPE różniły się znacząco między badaniami (0,10 QALY w *Zhou 2019* i 1,15 QALY w *Li 2019*). Ze względu na niedostateczny opis metodyki, wyjaśnienie przyczyn różnic w inkrementalnych efektach między badaniami nie jest możliwe. Wydaje się jednak, że uproszczone podejście do modelowania w *Zhou 2019* najprawdopodobniej prowadziło do zaniżenia efektu atezolizumabu, gdyż przebieg krzywych OS i PFS w badaniu *IMpower133* wskazuje na niezasadność założenia wykładniczych funkcji przeżycia, a skonstruowanie krzywych parametrycznych w oparciu o wyłącznie jeden punkt czasowy (medianę) wiąże się ze znaczącą utratą informacji, zwłaszcza w odniesieniu do długookresowych projekcji przeżycia. Wątpliwości budzi też wykorzystanie w *Zhou 2019* użyteczności dla populacji NDRP, niezgodnej z populacją docelową analizy. Z drugiej strony, całkowite wyniki zdrowotne

oraz efekt inkrementalny ATEZO raportowane w *Li 2019* wydają się znacznie przeszacowane biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia pacjentów z DRP. [REDACTED]

11 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej (standardowo w skojarzeniu pochodnej platyny z etopozydem), której skuteczność jest bardzo ograniczona (mediana przeżycia całkowitego chorych w stadium rozległym wynosi ok. 9-10 miesięcy). Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba (*unmet need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych z DRP, zwłaszcza w sytuacji dostępności do wielu nowoczesnych terapii – w tym immunoterapii – dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach programu lekowego B.6.

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego u chorych w rozległym stadium DRP stanowi bardzo wartościową technologię medyczną – pozwala na wymierne wydłużenie przeżycia całkowitego, co jest najważniejszą informacją dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca, tj. postaci raka płuca o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, którzy mają dostęp jedynie do chemioterapii paliatywnej. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii atezolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich – obecnie, jak wskazują analizy publikowane przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii w Warszawie, umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (*KRN 2019*).

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 50. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

12.2 Proponowany program lekowy

Tabela 51. Projekt programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

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

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

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

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

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

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

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]		

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca
w stadium rozległym

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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tecentriq®
(atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca
w stadium rozległym

12.3 Ceny za mg substancji czynnych

Tabela 52. Ceny za miligram substancji czynnej leków refundowanych w katalogach: aptecznym oraz chemioterapii.

Lek	Cena za miligram (efektywna na podstawie raportów DGL)	Źródło
Leki refundowane w ramach katalogu C. (chemioterapia)		
Karboplatyna	0,2329 zł	DGL 29/08/2019
Cisplatyna	0,5235 zł	DGL 29/08/2019
Etopozyd	0,1596 zł	DGL 29/08/2019
Cyklofosfamid	0,0405 zł	DGL 28/06/2019
Winkrystyna	25,1876 zł	DGL 28/06/2019
Topotekan	61,4239 zł	DGL 29/08/2019
Doksorubicyna	0,6325 zł	DGL 29/08/2019

12.4 Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2018

Tabela 53. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2018.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100) Źródło: dane GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat)
2007	102,1
2008	103,4
2009	103,2
2010	102,9
2011	104,5
2012	103,2
2013	101,8
2014	100,2
2015	101,9
2016	99,2
2017	101,2
2018	102,0

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Tecentriq	18
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu drobnokomórkowego raka płuca.....	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Embase.....	20
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Pubmed.....	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu DRP w stadium rozległym – Cochrane Library.....	21
Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki badania <i>Zhou 2019</i>	23
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy <i>Li 2019</i>	24
Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	30
Tabela 9. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.....	32
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych OS [REDACTED] [REDACTED].....	37
Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	40
Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących TTOT.....	43
Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.	46
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem DRP w stadium rozległym.....	46
Tabela 15. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.....	48
Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).....	50
Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej oraz przyjęta w modelu korekta o wiek kohorty (za <i>Golicki 2017</i>)....	51
Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Tecentriq 1200 mg.	53
Tabela 19. Koszt leków w schemacie ATEZO+KPE.	53
Tabela 20. Koszt leków w schematach KPE i CPE.....	54
Tabela 21. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka płuca.....	55
Tabela 22. Koszt podania leków w schematach ATEZO+KPE, KPE i CPE.	56
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka płuca (<i>NFZ 100/2019</i>).	56
Tabela 24. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (<i>NFZ 97/2019</i>).....	57

Tabela 25. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	57
Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na tydzień leczenia.	58
Tabela 27. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w trakcie terapii ATEZO+KPE lub KPE.	60
Tabela 28. Koszty opieki w stanie terminalnym.	62
Tabela 29. Porównanie wyników modelu z wynikami badania <i>IMpower133</i>	64
Tabela 30. Porównanie długookresowych wyników modelu w grupie CTH z danymi RWE.	64
Tabela 31. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	65
Tabela 32. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.	68
Tabela 33. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.	69
Tabela 34. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	70
Tabela 35. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	72
Tabela 36. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	73
Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.	73
Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.	74
Tabela 39. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	75
Tabela 40. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs KPE).	77
Tabela 41. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs CPE).	78
Tabela 42. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs KPE).	80
Tabela 43. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs CPE).	81
Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs KPE).	83
Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+KPE vs CPE).	85
Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs KPE).	87
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+KPE vs CPE).	88
Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	93
Tabela 50. Autorzy analizy ekonomicznej.	103
Tabela 51. Projekt programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”	104
Tabela 52. Ceny za miligram substancji czynnej leków refundowanych w katalogach: aptecznym oraz chemioterapii.	109
Tabela 53. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2018.	109

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq.....	22
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	29
Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa.	33
Wykres 4. [REDACTED]	36
Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa.	39
Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu <i>IMpower133</i> ; ATEZO+KPE.	41
Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu <i>IMpower133</i> ; KPE	42
Wykres 8. Krzywa TTOT dla ATEZO – analiza podstawowa.	44
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem DRP w stadium rozległym.....	47
Wykres 10. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+KPE vs CTH (KPE; CPE) (z uwzględnieniem RSS).	92
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L ES-SCLC (z uwzględnieniem RSS).	93
Wykres 12. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+KPE vs CTH (KPE; CPE) (bez uwzględnienia RSS).....	94
Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L ES-SCLC (bez uwzględnienia RSS).....	95

Piśmiennictwo

- AKL Tecentriq 2019** [Redacted]
- APD Tecentriq 2019** [Redacted]
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Ardizzoni 2017** Ardizzoni A, Farago A, Atmaca A, Calvo E, Taylor F, Bennett B, Selvaggi G, Pieters A, Penrod J, Yuan Y, Ross Camidge D. Health status in patients with small-cell lung cancer treated with nivolumab alone or combined with ipilimumab: Checkmate 032. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11):S2428
- Atmaca 2018** Atmaca A, Ardizzoni A, Farago AF, Calvo E, Taylor F, Bennett B, Selvaggi G, Pieters A, Penrod JR, Yuan Y, Camidge DR. Health status in patients with small cell lung cancer (SCLC) treated with nivolumab alone or combined with ipilimumab: CheckMate 032. *Pneumologie* 2018; 72
- Bennett 2017** Bennett BM, Wells JR, Panter C, Yuan Y, Penrod JR. The humanistic burden of small cell lung cancer (SCLC): A systematic review of health-related quality of life (HRQoL) literature. *Front Pharmacol* 2017; 8(JUN)
- Blanchard 2010** Blanchard P, Le Péchoux C. Prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010 Mar;22(2):94-101.
- Chen 2007** Chen L, Antras L, Duh MS, Pickard S, Cella D, Neary M, et al. Is treatment with oral topotecan plus best supportive care associated with better health status compared to best supportive care alone in small cell lung cancer? *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(8):S391-S2.
- Chen 2013** Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer*. 2013 Oct 21;1:18.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq opublikowana w dniu 5 września 2019 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> [Dostęp w dniu 16.09.2019]
- DGL 29/08/2019** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7437.html>, data dostępu: 16.09.2019
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>, data dostępu: 08.08.2019.

- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowicz M, Nowak S, Falkiewicz B, Gryglewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Warszawa, listopad 2016.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
- Gursul 2013** Gursul KK, Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Basarik B, Oz A, Celik P, Ediz EC, Hatipoglu O, Yayla BA, Baser S, Baydur H. The assessment of the effect of changes in lung cancer follow-up period to the quality of life by using EQ-5D questionnaire and follow data (the project of AKAYAK-1). Eur Respir J 2013; 42
- GUS 31/10/2018** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016.
Dostęp online: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>,
- Horn 2018** Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379(23):2220-2229
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia – Dane statystyczne. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34). Dostępne on-line pod adresem:
<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>.
Data ostatniego dostępu: 09.08.2019.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
- Labbé 2017** Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer 2017; 18(4):388-395.e4
- Li 2019** Li L, Wang H, Li W, Ciu J. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive small cell lung cancer in China. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl. Published online May 26, 2019. 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20083
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012, 2 , 41-47
- MZ 30/08/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie

mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NFZ 100/2019** ZARZĄDZENIE Nr 100/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 97/2019** ZARZĄDZENIE Nr 97/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 lipca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
- NFZ 88/2019** ZARZĄDZENIE Nr 88/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 81/2019** ZARZĄDZENIE NR 81/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
- O'Brien 2006** O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5441-7.
- Opdivo AE 2015** Dane autorów nieupublicznione) Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf,
- Patrice 2018** Patrice GI, Lester-Coll NH, Yu JB, Amdahl J, Delea TE, Patrice SJ. Cost-Effectiveness of Thoracic Radiation Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Using Evidence From the Chest Radiotherapy Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Trial (CREST). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(1):97-106
- Patrice 2015** Patrice GI, Patrice SJ, Lester-Coll NH, Yu JB. Exploring the cost-effectiveness of thoracic radiation therapy in extensive-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(3):S92
- 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
- QuintilesIMS 2017** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
- Richards 2018** Richards DA, Hussein MA, McCune SL, Ulrich BK, Danese MD, Gleeson ML, Lubeck DP, Abraham P, Sanzari J, Korytowsky B, Schwartzberg LS. Symptom Burden in Extensive Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC): A prospective, observational study in U.S. community practices. *J Clin Oncol* 2018; 36(30)
- Rossi 2012** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
- Schwartzberg 2016** Schwartzberg LS, Hussein M, Monte M, Korytowsky B, Singh P, Gillis LB, Yang J, Bobiak S. Health state in first (1L) and second line (2L) extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC) treated in us community oncology centers. *Value Health* 2016; 19(3):A159-A160

- Sekine 2014** Sekine, I., Okamoto, H., Horai, T., Nakagawa, K., Ohmatsu, H., Yokoyama, A., et al. (2014). A randomized phase III study of single-agent amrubicin vs. carboplatin/etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 15, 96–102. doi: 10.1016/j.clcc.2013.11.006.
- Szkulicka-Debek 2014** Szkulicka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. *Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2014. Volume 27, Issue 1, Pages 32–36.
- Tecentriq NDRP 2017** **AE** Kaczor M in wsp. Atezolizumab (Tecentriq) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza kliniczna. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab).
- 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.
- Zhou 2019** Zhou K, Zhou J, Huang J, Zhang N, Bai L, Yang Y, Li Q. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 130:1-4.