

# Analiza Ekonomiczna

## Tecentriq<sup>®</sup> (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem,  
w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego  
raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

## 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](mailto: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 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2021 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA EKONOMICZNA .....	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny .....	15
2.1 Populacja .....	16
2.2 Oceniana interwencja .....	17
2.3 Komparatory .....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	19
2.5 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Tecentriq i Avastin oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	24
3.1 Metodyka.....	24
3.1.1 Cel .....	24
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	24
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	24
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	26
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	27
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	28
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	31
4.1 Strategia analityczna.....	31
4.2 Technika analityczna .....	32
4.3 Perspektywa analizy.....	33
4.4 Horyzont czasowy .....	33
4.5 Długość cyklu modelu .....	34
4.6 Dyskontowanie .....	34
4.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	34
4.8 Parametry kliniczne modelu .....	36
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	37
4.8.2 Modelowanie przeżycia.....	37

4.8.2.1	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) .....	37
4.8.2.2	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS) .....	40
4.8.3	Zdarzenia niepożądane .....	43
4.9	Czas trwania leczenia (TTOT) .....	45
4.10	Użyteczności stanów zdrowia .....	49
4.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	49
4.10.1.1	Cel .....	49
4.10.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	49
4.10.2	Pomiar użyteczności w badaniu <i>IMbrave150</i> .....	56
4.10.3	Użyteczności przyjęte w modelu .....	57
4.11	Analiza kosztów .....	59
4.11.1	Koszty ocenianych interwencji .....	60
4.11.2	Koszty podania leków .....	62
4.11.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii .....	63
4.11.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	64
4.11.5	Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby .....	66
4.11.6	Koszty stanów zdrowia .....	67
4.11.7	Koszty opieki końca życia .....	70
5	Walidacja modelu .....	71
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	71
5.2	Walidacja konwergencji .....	71
5.3	Walidacja zewnętrzna .....	72
6	Zestawienie parametrów modelu .....	76
6.1	Analiza podstawowa .....	76
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	79
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	81
7	Wyniki analizy podstawowej .....	83
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	83
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności .....	84
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	84
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	85
7.3	Wyniki analizy progowej .....	86
8	Wyniki analizy wrażliwości .....	87

8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	88
8.1.1	Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości .....	88
8.1.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	88
8.1.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	90
8.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	92
8.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	92
8.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	94
8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....	97
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	97
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	99
9	Ograniczenia analizy.....	101
10	Dyskusja .....	103
11	Wnioski końcowe .....	108
12	Załączniki.....	110
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	110
12.2	Ceny przetargowe sorafenibu .....	111
12.3	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia.....	113
12.4	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia .....	113
12.5	Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej.....	115
12.6	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019	116
	Spis Tabel.....	118
	Spis Wykresów.....	120
	Piśmiennictwo.....	121

## Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i> )
AFP	alfa-fetoproteina
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	analiza kliniczna
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
ATEZO	atezolizumab
ATEZO+BEWA	atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AW	analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
BEWA	bewacyzumab
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
BSC	najlepsze postępowanie objawowe (z ang. <i>best supportive care</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> )
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i> )
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EHS	rozstaw pozawątrobowy do węzłów chłonnych i odległych narządów (z ang. <i>extrahepatic spread</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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> )
INHB	inkrementalna korzyść zdrowotna netto (z ang. <i>Incremental Net Health Benefit</i> )
INMB	inkrementalna korzyść monetarna netto (z ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LEN	lenwatynib
mc.	masa ciała
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
MVI	naciekanie dużych naczyń krwionośnych (z ang. <i>macrovascular invasion</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> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</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
PPL	projekt programu lekowego
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> )
PSM	model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RAM	ramucyrumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> )
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk / risk ratio</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</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> )
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	postępowanie standardowe (z ang. <i>standard of care</i> )
SORA	sorafenib
TK	tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinaz tyrozynowych (z ang. <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )
TTOT	czas pozostawania na leczeniu (z ang. <i>Time to off treatment</i> )
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>Time to progression</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) skojarzonego z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

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 produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (EAN 05902768001167)
- Avastin (bewacyzumab), 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 4 ml (100 mg) (EAN 05909990010486)
- Avastin (bewacyzumab), 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 16 ml (400 mg) (EAN 05909990010493)

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.

### 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 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) niestosujący w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin); schemat leczenia ATEZO+BEWA. Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg, po której stosuje się bewacyzumab w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.

Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto strategię postępowania odpowiadającą rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce (SoC), tj. zastosowanie sorafenibu (SORA) u chorych bez rozsiewu pozawątrobowego (bez EHS) oraz najlepszego leczenia

objawowego (BSC) u chorych z rozsiewem pozawątrobowym (z EHS).

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 porównywanych interwencji, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMbrave150*, włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Tecentriq (*AKL Tecentriq 2020*). Populacja ITT badania obejmowała zarówno pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (61%), jak i bez obecności EHS (39%).

Ze względu na brak możliwości oddzielnego porównania w podgrupach ze względu na obecność rozsiewu pozawątrobowego, w modelu przyjęto, że skuteczność (tj. krzywe przeżycia: wolnego od progresji (PFS) i całkowitego (OS)) komparatora w analizie ekonomicznej (SORA - chorzy bez EHS / BSC - chorzy z EHS) będzie taka jak w ramieniu kontrolnym badania *IMbrave150* (tj. sorafenibu w populacji ITT). Podejście to jest równoważne założeniu jednakowej skuteczności sorafenibu i BSC w podgrupie z obecnością rozsiewu pozawątrobowego (z EHS). W świetle wykazanego w badaniach RCT (*SHARP* i *APT*) numerycznego, choć nieistotnego statystycznie efektu SORA względem BSC w zakresie OS w podgrupie z EHS oraz istotnego efektu SORA względem BSC w zakresie czasu do progresji w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym,

założenie skuteczności BSC na poziomie skuteczności sorafenibu z badania *IMbrave150* należy uznać za podejście wysoce konserwatywne z punktu widzenia inkrementalnego efektu ocenianej interwencji.

W analizie podstawowej, modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu trwania leczenia (TTOT) w porównywanych ramionach leczenia przeprowadzono poprzez ekstrapolację danych przeżycia z badania *IMbrave150* z użyciem rozkładów parametrycznych standardowo stosowanych w modelowaniu przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza). Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC), jak również zasadność kliniczna długookresowych projekcji przeżycia.

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.

W analizie kosztów uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty stanów zdrowotnych (przed i po progresji choroby), koszty opieki terminalnej.

Koszty ocenianej interwencji ustalono zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktów Tecentriq i Avastin. Cenę sorafenibu (produkt Nexavar) przyjęto w oparciu o odnalezione dane z przetargów na dostawy leków do programów lekowych z 2020 roku. Kalkulację kosztów świadczeń przeprowadzono w oparciu o wyceny jednostkowe świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Analizę wykonano równoległe w dwóch wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS dla produktów Tecentriq i Avastin.

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 raka wątrobowokomórkowego.

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 bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) zamiast standardowego leczenia pierwszej linii zaawansowanego HCC (sorafenib/BSC) wynosi

██████████, co oznacza, że ATEZO+BEWA jest strategią kosztowo-efektywną w rozważanym wskazaniu.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto strategii ATEZO+BEWA wynosi 0,947 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

### Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu schematu ATEZO+BEWA zamiast postępowania standardowego (SORA/BSC) wynosi ██████████

Inkrementalny efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem atezolizumabu wynosi 0,947 QALY, a dodatkowy koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta – ██████████

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym ceny efektywne produktów Tecentriq i Avastin.

### Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów AW (jedno- i dwukierunkowej oraz scenariuszowej), zastosowanie atezolizumabu zamiast

standardowego leczenia wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym.

Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych oraz horyzontu czasowego analizy. [REDACTED]

W większości wariantów analizy scenariuszy z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii ATEZO+BEWA przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY) wynosi [REDACTED]

## Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że atezolizumab stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne,

jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowego postępowania w warunkach polskich (zastosowanie sorafenibu u chorych bez rozsiewu pozawątrobowego i leczenia wyłącznie objawowego u chorych z EHS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla schematu ATEZO+BEWA w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Tecentriq prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,947 QALY, [REDACTED]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania użyteczności, dyskontowania oraz przeżycia całkowitego (OS). [REDACTED]

Aktualnie w Polsce część chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego jest leczonych wyłącznie objawowo – refundacja w ramach programu lekowego sorafenibu jest ograniczona do podgrupy pacjentów bez rozsiewu pozawątrobowego. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba (unmet need) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych z HCC. Wprowadzenie programu lekowego z zastosowaniem schematu ATEZO+BEWA pozwoli na istotne wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z

Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

**Tecentriq® (atezolizumab)**

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) skojarzonego z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

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 produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (EAN 05902768001167)
- Avastin (bewacyzumab), 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 4 ml (100 mg) (EAN 05909990010486)
- Avastin (bewacyzumab), 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 16 ml (400 mg) (EAN 05909990010493)

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Wnioskowana 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.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) niestosujący w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” przedstawiono w projekcie opisu programu (zob. *APD Tecentriq 2020*). Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

[Redacted content]

Populacja docelowa dla leku Tecentriq określona poprzez kryteria włączenia do wnioskowanego programu jest wysoce zgodna z populacją uczestniczącą w rejestracyjnym badaniu RCT *IMbrave150*, stanowiącym główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: *Finn 2020*).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem obejmują leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (*ChPL Tecentriq*). Populacja

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



docelowa analizy zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie stanu sprawności chorych.

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest immunoterapia z zastosowaniem atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin); schemat leczenia ATEZO+BEWA. Zgodnie z projektem programu lekowego, zalecana dawka atezolizumabu wynosi 1200 mg, po której podawany jest bewacyzumab w dawce 15 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co trzy tygodnie (jeden cykl trwa 21 dni). Analogiczny schemat dawkowania zastosowano w badaniu rejestracyjnym *IM-brave150*.

Leczenie w ramach programu jest kontynuowane do wystąpienia jednego z poniższych kryteriów wyłączenia:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*).

## 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*

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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, kandydatami do leczenia systemowego zaawansowanego HCC są chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym (PTOK 2015). Ze względu na ograniczoną skuteczność, chemioterapia (CTH) nie jest zalecaną metodą leczenia tego nowotworu. Jedynym – w momencie publikacji wytycznych (2015 r.) – lekiem, który nieznacznie wydłużał czas przeżycia względem leczenia wyłącznie objawowego (BSC), był sorafenib (produkt leczniczy Nexavar) stosowany doustnie w dawce 800 mg dziennie, przy czym osoby z rozsiewem pozawątrobowym (EHS, z ang. *extrahepatic spread*) odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu (PTOK 2015). Aktualnie w Polsce sorafenib podlega refundacji ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (załącznik B.5 do obwieszczenia) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego bez obecności przerzutów poza wątrobą, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Kryteria kwalifikacji do programu leczenia HCC sorafenibem są zbliżone do wnioskowanego programu lekowego dla ATEZO+BEWA za wyjątkiem dodatkowego wymagania nieobecności przerzutów pozawątrobowych w istniejącym programie lekowym, które nie występuje w proponowanym programie. Oznacza to, że sorafenib stanowi technologię opcjonalną wobec ocenianej interwencji w części populacji docelowej niniejszej analizy, obejmującej chorych z zaawansowanym HCC bez obecności przerzutów pozawątrobowych (bez EHS). Na podstawie porównania liczby pacjentów objętych corocznie programem leczenia HCC z zastosowaniem sorafenibu oraz oszacowania epidemiologicznego liczebności populacji pacjentów z zaawansowanym HCC bez obecności EHS przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet można stwierdzić, że monoterapia sorafenibem stanowi standard postępowania w tej grupie chorych (szczegóły przedstawiono w *BIA Tecentriq 2021*).

W ostatnich latach we wskazaniu leczenia pierwszej linii zarejestrowano kolejny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) – lenwatynib (produkt leczniczy Kisplyx), jednak leczenie to nie jest obecnie refundowane w Polsce.

W populacji chorych z przerzutami pozawątrobowymi nie istnieje obecnie refundowane leczenie systemowe o udowodnionej skuteczności, a standardem postępowania w tej grupie chorych pozostaje najlepsze postępowanie objawowe (z ang. *best supportive care*).

**Tecentriq® (atezolizumab)**

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Na podstawie powyższych przesłanek, jako komparator dla ATEZO+BEWA w analizie ekonomicznej przyjęto strategię postępowania odpowiadającą rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce (SoC), tj. zastosowanie sorafenibu u chorych bez przerzutów poza wątrobę oraz najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS).

Kluczowe parametry modelu ekonomicznego: krzywe przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, krzywe czasu trwania leczenia i użyteczności pochodziły z populacji ITT badania *IMbrave150* i nie były dostępne dla podgrup ze względu na status obecności przerzutów pozawątrobowych. Biorąc pod uwagę, że występowanie EHS jest istotnym czynnikiem rokowniczym w zaawansowanym HCC jak również czynnikiem predykcyjnym dla skuteczności (i czasu trwania) leczenia sorafenibem, dane z populacji ITT - choć reprezentatywne dla populacji docelowej ogółem – nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych w podgrupach z obecnością i nieobecnością rozsiewu poza wątrobę. W związku z powyższym nie przeprowadzono oddzielnego porównania ATEZO+BEWA z pojedynczymi komparatorami, tj. sorafenibem w podgrupie bez obecności EHS i z leczeniem wyłącznie objawowym (BSC) w podgrupie z EHS, lecz jako komparator przyjęto strategię polegającą na zastosowaniu sorafenibu u chorych bez przerzutów poza wątrobę (39% populacji ITT w badaniu *IMbrave150*) oraz najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych z rozsiewem pozawątrobowym (61% populacji ITT).

Szczegółowy opis doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*).

## 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, z ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMbrave150* (główna publikacja *Finn 2020*), w którym porównano skuteczność kliniczną ATEZO+BEWA i sorafenibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC. 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 produktów leczniczych Tecentriq i Avastin oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkty lecznicze Tecentriq (fiolka 1200 mg) i Avastin (fiolki 100 mg i 400 mg) znajdują się aktualnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programów lekowych (Katalog cz. B.; MZ 21/04/2021):

- Tecentriq (atezolizumab) – program „B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
- Avastin (bewacyzumab) – programy „B.4 Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” oraz „B.50 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” oraz „B.116 Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”.

Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 maja 2021 r. (MZ 21/04/2021) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leków Tecentriq i Avastin (MZ 21/04/2021).

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	19 389,24 zł	20 358,70 zł	20 358,70 zł	0 zł (bezpłatnie)
Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 100 mg	05909990010486	1 171,80 zł	1 230,39 zł	568,53 zł	0 zł (bezpłatnie)
Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 400 mg	05909990010493	4 687,20 zł	4 921,56 zł	2 274,12 zł	0 zł (bezpłatnie)

Niniejszą analizę przeprowadzono na potrzeby wniosku o objęcie finansowaniem produktów leczniczych Tecentriq i Avastin ze środków publicznych we wskazaniu leczenia pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HCC w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (PPL Tecentriq).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu HCC.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	atezolizumab
Dawka	1200 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDACTED]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[REDACTED]
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	„1183.0, Atezolizumab”
PDD <sup>5)</sup>	[REDACTED]
Liczba PDD w opakowaniu	1
Cena hurtowa / PDD	[REDACTED]
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> Istniejąca grupa limitowa obejmująca atezolizumab.

<sup>5)</sup> W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego *IMbrave150*, zalecane również w projekcie programu lekowego (*PPL Tecentriq*)

<sup>6)</sup> Według ceny zbytu netto.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu HCC.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	bewacyzumab	
Dawka	100 mg / 4 ml	400 mg / 16 ml
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka po 4 ml (100 mg)	1 fiolka po 16 ml (400 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>		
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>		
Cena hurtowa <sup>3)</sup>		
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne- bewacyzumab	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne- bewacyzumab
PDD <sup>5)</sup>		
Liczba PDD w opakowaniu		
Cena hurtowa / PDD		
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>		
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )		

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- 
- <sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.
- <sup>3)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).
- <sup>4)</sup> Istniejąca grupa limitowa obejmująca bewacyzumab.
- <sup>5)</sup> W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego *IMbrave150*, zalecane również w projekcie programu lekowego (*PPL Tecentriq*); średnia masa ciała pacjentów zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów z badania *IMbrave150*
- <sup>6)</sup> 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 14 grudnia 2020 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed* oraz *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 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowo-komórkowego – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hepatic OR hepatocellular OR liver	1 245 703
#2	cancer OR carcinoma	4 299 433
#3	#1 AND #2	337 712
#4	HCC	58 782
#5	#3 OR #4	340 233
#6	Tecentriq OR atezolizumab	1 335
#7	'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'	1 415 641
#8	#5 AND #6 AND #7	1

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowo-komórkowego – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hepatic OR hepatocellular OR liver	1 477 538
#2	cancer OR carcinoma	4 056 482
#3	#1 AND #2	427 442
#4	HCC	86 846
#5	#3 OR #4	434 022
#6	Tecentriq OR atezolizumab	6 467
#7	'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'	1 102 588
#8	#5 AND #6 AND #7	31

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowo-komórkowego – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hepatic OR hepatocellular OR liver	78 522
#2	cancer OR carcinoma	195 175

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	17 040
#4	HCC	3 383
#5	#3 OR #4	17 373
#6	Tecentriq OR atezolizumab	795
#7	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	90 593
#8	#5 AND #6 AND #7	2

W wyniku przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano łącznie 34 publikacje, które zostały poddane analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wyłączenia badań:

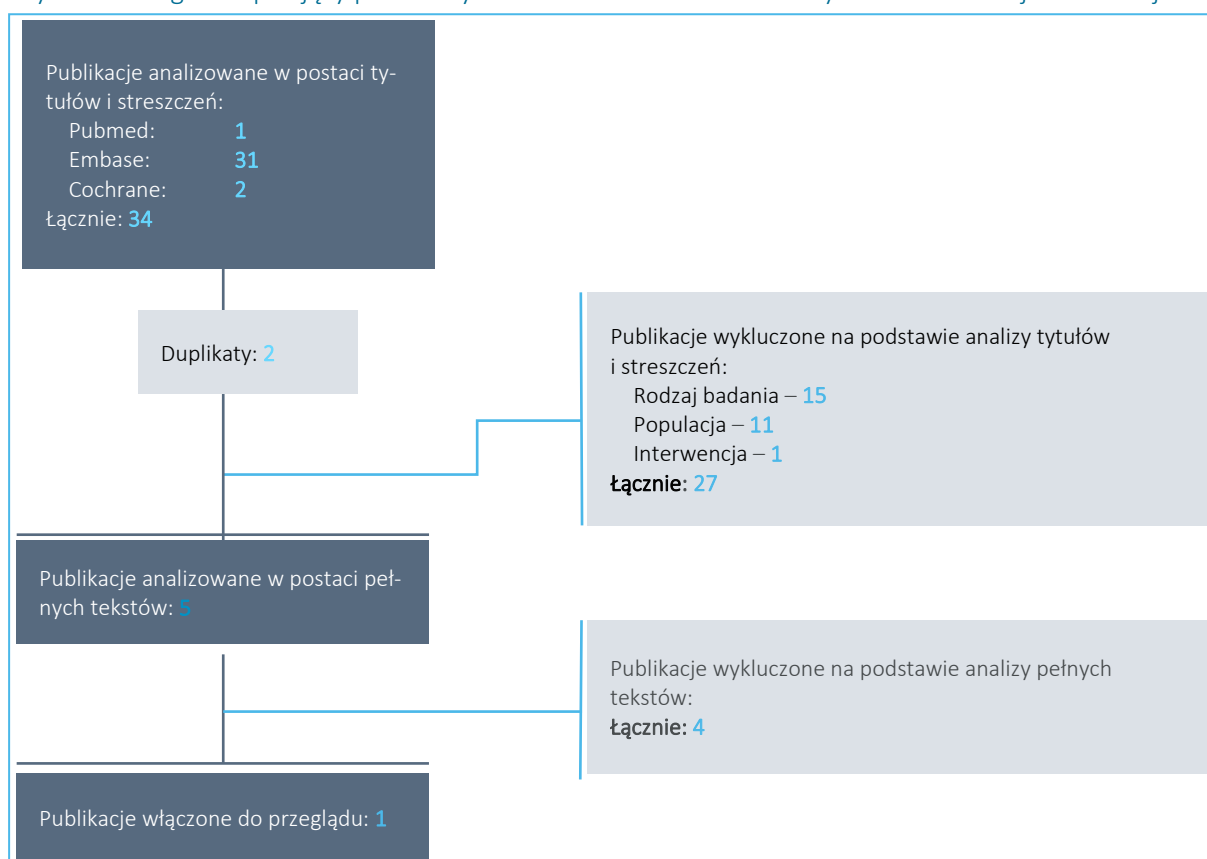
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 28 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 ocenianej interwencji.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono jedną publikację, spełniającą przyjęte kryteria: *Hou 2020*. Przyczyny wykluczenia badań włączonych do analizy pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.3).

Szczegóły dotyczące metodyki oraz wyników zawartych w odnalezionej publikacji, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy *Hou 2020*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Chiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: HCC</li> <li>▪ Sposób modelowania: PSM<sup>^</sup></li> <li>▪ Typ analizy: CEA</li> <li>▪ Perspektywa: Chiny, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont: bd.</li> <li>▪ Dyskontowanie: bd.</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 30 828 \$/QALY</li> </ul>	ATEZO+BEWA vs SORA	<u>Koszt leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ATEZO+BEWA: 65 172 \$</li> <li>▪ SORA: 15 178 \$</li> </ul> <u>Podstawowy ICER:</u> 61 613 \$/QALY <u>Podstawowy INHB:</u> -0,810 QALY <u>Podstawowy INMB:</u> -24 980 \$

<sup>^</sup> model przeżycia podzielonego (z ang. *partitioned survival model*);

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*);

INHB – inkrementalna korzyść zdrowotna netto (z ang. *Incremental Net Health Benefit*);

INMB – inkrementalna korzyść monetarna netto (z ang. *Incremental Net Monetary Benefit*);

QALY – lata życia skorygowane o jakość (z ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Hou 2020* była analizą kosztów-efektywności, przeprowadzoną z perspektywy płatnika w Chinach. Populację docelową stanowili chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC). Ocenioną interwencją stanowiło skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu (ATEZO+BEWA) w porównaniu z sorafenibem (SOR). Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu przeżycia podzielonego, w którym wyróżniono 3 stany: wolny od progresji choroby (PFD, z ang. *progression-free disease*), stan po progresji (PD, z ang. *progressed disease*) oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*). Przedstawione koszty leczenia wynosiły odpowiednio 65 172 \$ dla terapii skojarzonej ATEZO+BEWA oraz 15 178 \$ dla sorafenibu. Podstawowy ICER wyniósł 61 613 \$/QALY. Autorzy przedstawili dodatkowo wartość INHB, która wyniosła -0,810 QALY oraz INMB, wynosząca -24 980 \$.

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając 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 rakiem wątrobowokomórkowym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

Tecentriq® (atezolizumab)

skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje zagranicznych agencji, oceniające skojarzenie ATEZO+BEV w leczeniu HCC: *PBAC 2020*, dotyczące analizy ekonomicznej skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC u pacjentów w Australii, raport farmakoekonomiczny *CADTH 2020* oraz raport *NICE 2020*.

Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>PBAC 2020</i>	Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, BCLC: B lub C, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego</li> <li>▪ Sposób modelowania: model Markowa</li> <li>▪ Typ analizy: CUA</li> <li>▪ Perspektywa: Australia, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 10 lat</li> <li>▪ Dyskontowanie: bd.<sup>1</sup></li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	ATEZO+BEWA vs SORA	<p>Podstawowy ICER<sup>1</sup> dla 7,5 lat: 45 000 - &lt;55 000 \$/QALY</p> <p>Podstawowy ICER<sup>1</sup> dla 5 lat: 55 000 - &lt;75 000 \$/QALY</p>
<i>CADTH 2020</i>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym HCC, wymagający leczenia ogólnoustrojowego, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii</li> <li>▪ Sposób modelowania: PSM</li> <li>▪ Typ analizy: CUA</li> <li>▪ Perspektywa: Kanada<sup>2</sup>, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 10 lat</li> <li>▪ Dyskontowanie: bd.</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>IMbrave150</i></li> </ul>	ATEZO+BEWA vs SoC (SORA lub LEN)	<p><u>Podstawowy ICER ATEZO+BEWA vs LEN:</u> 328 622 \$/QALY (koszty inkrementalne: 332 281 \$; inkrementalne QALY: 2,07)</p> <p><u>Podstawowy ICER ATEZO+BEWA vs SORA – wynik analizy CADTH:</u> 771 970 \$/QALY</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>		w przypadku obniżenia ceny atezolizumabu o 99% ICER wyniósłby 309 306 \$/QALY; w przypadku obniżenia ceny ATEZO o 99% oraz ceny BEWA o 71% ICER wyniósłby mniej niż 50 000 \$/QALY
NICE 2020	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym HCC, wymagający leczenia ogólnoustrojowego, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii</li> <li>▪ Sposób modelowania: model Markowa, PSM</li> <li>▪ Typ analizy: CUA, CEA</li> <li>▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £</li> <li>▪ Horyzont czasowy: dożywotni (20 lat)</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5%</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>IMbrave150</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 £/QALY</li> </ul>	ATEZO+BEWA vs SORA vs LEN	<p><u>Podstawowy ICER ATEZO+BEWA vs SORA:</u> 29 524 £/QALY</p> <p><u>Podstawowy ICER ATEZO+BEWA vs LEN:</u> 4 146 £/QALY</p> <p>Analiza PSA: ICER ATEZO+BEWA vs SORA: 29 714 £/QALY ICER ATEZO+BEWA vs LEN: 3 417 £/QALY</p> <p>Podstawowy ICER – wynik analizy wnioskodawcy: ATEZO+BEWA vs SORA: 22 267 £/QALY (analiza PSA: 22 419 £/QALY)</p>

1 szczegółowe wyniki niejawne;

2 kanadyjski płatnik służby zdrowia, finansowany ze środków publicznych;

ATEZO – atezolizumab;

BEWA – bewacyzumab;

SORA – sorafenib;

SoC – aktualnie stosowana opieka medyczna (z ang. *standard of care*);

LEN – lenwatynib;

PSM – z ang. *partitioned survival model*.

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej w raporcie *PBAC Meeting* z dnia 20 lipca 2020 r były niejawne, jednak autorzy podali, że otrzymany wynik ICER znajduje się w zakresie od 45 000 \$/QALY do < 55 000 \$/QALY. Nie podano przyjętego progu opłacalności.

W przypadku dokumentów dotyczących analizy ekonomicznej stosowania terapii ATEZO+BEWA w warunkach kanadyjskich, otrzymany wynik ICER (328 622 \$/QALY) znacznie przewyższa próg opłacalności. Według dodatkowej analizy CADTH, szacunkowy wpływ na budżet wprowadzenia skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu po trzech latach wyniósłby 199 200 041 \$. Dane dla pierwszych trzech lat zostały utajnione.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W odnalezionych danych do raportu *NICE 2020*, według analizy ICER dla skojarzenia ATEZO+BEWA w porównaniu do sorafenibu wynosiły 29 524 £/QALY, natomiast w zestawieniu z lenwatinibem: 4 146 £/QALY. Treści dotyczące kosztów inkrementalnych pozostają niejawne.

## 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 2020*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) w porównaniu z sorafenibem w monoterapii oraz najlepszym postępowaniem objawowym (*AKL Tecentriq 2020*).

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.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, stopy dyskontowania kosztów i wyników oraz prognozy opłacalności. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem (*AKL Tecentriq 2020*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 4.10.1). W celu spełnienia minimalnych wymagań model rozszerzono o dodatkową funkcjonalność obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- 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-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem; strategia ATEZO+BEWA) oraz technologii opcjonalnej (sorafenib w podgrupie bez rozsiewu pozawątrobowego i BSC w podgrupie z EHS; strategia SoC – SORA/BSC), z wyszczególnieniem:

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

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

Ocenę ekonomiczną przeprowadzono w 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). Przyjęta technika analityczna jest uzasadniona istotnymi różnicami w efektywności klinicznej ocenianej interwencji, zarówno względem sorafenibu w ramach rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMbrave150*, jak i względem leczenia objawowego (BSC) w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (*AKL Tecentriq 2020*).

W ramach CUA przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto produktów leczniczych Tecentriq i Avastin, 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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



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 155 514 zł (*GUS 30/10/2020*).

Jak wspomniano, w badaniu *IMbrave150* przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej dwóch interwencji: atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) oraz sorafenibu (SORA) w monoterapii, wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnych klinicznie, pierwszorzędowych punktów końcowych – przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS; *Finn 2020*). 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*).

### 4.3 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 HCC (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.

### 4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.5 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 ocenianej interwencji (stosowanej w cyklach 21-dniowych).

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 i bewacyzumabu, które naliczono na początku każdego cyklu modelu (co jest uzasadnione tym, że leki podaje się w pierwszym dniu cyklu leczenia).

## 4.6 Dyskontowanie

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

## 4.7 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA).

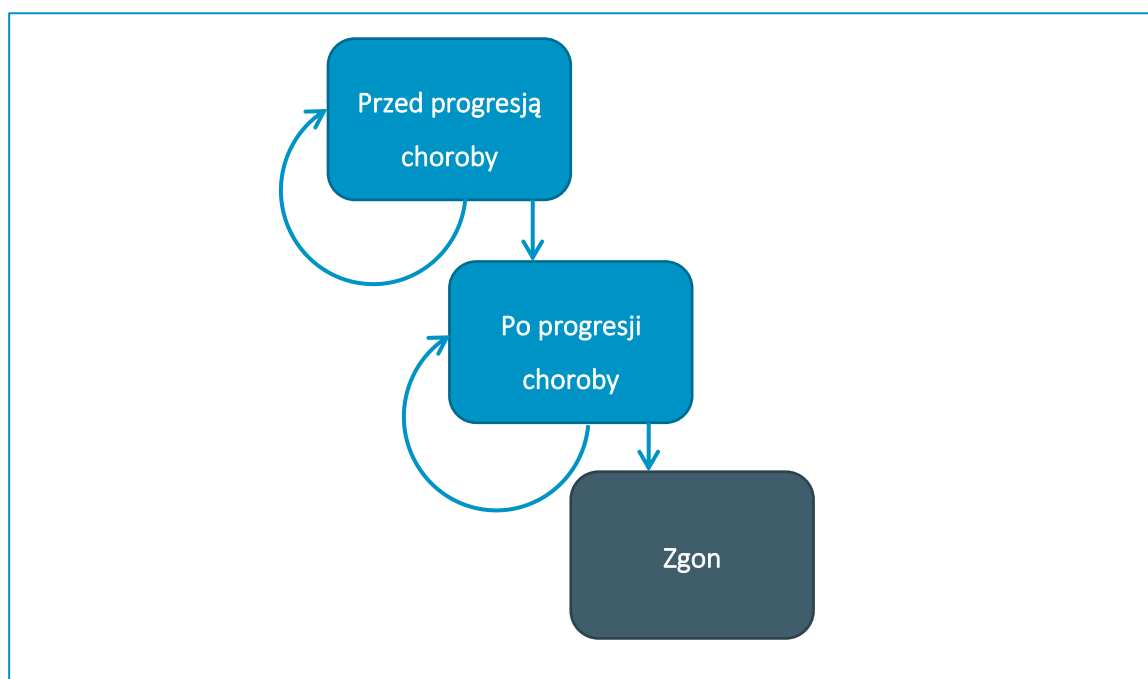
Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

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) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,

- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu trwania leczenia (TTOT, z ang. *Time to off treatment*) estymowaną metodą Kaplana-Meiera w badaniu *IMbrave150* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont modelu. Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością przedstawiono w Rozdziale 4.8.

## 4.8 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 2020*), dane dotyczące skuteczności klinicznej ATEZO+BEWA względem technologii opcjonalnych oparto na:

- porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *IMbrave150* – dla porównania z monoterapią sorafenibem
- porównaniu pośrednim poprzez wspólny komparator (sorafenibu) – dla porównania z najlepszym leczeniem objawowym (BSC).

Jak wspomniano w Rozdziale 2.3, w analizie ekonomicznej jako komparator wobec ATEZO+BEWA w populacji ITT przyjęto strategię odpowiadającą rzeczywistej praktyce w Polsce (SoC), tj. stosowanie sorafenibu u chorych bez obecności rozsiewu pozawątrobowego oraz leczenie objawowe (BSC) w chorych z EHS. Biorąc pod uwagę, że w badaniu RCT sorafenib stosowano niezależnie od obecności przerzutów pozawątrobowych, a oddzielny zestaw parametrów skuteczności nie był dostępny dla podgrup, w modelu przyjęto, że skuteczność (tj. krzywe przeżycia: wolnego od progresji (PFS) i całkowitego (OS)) komparatora w analizie ekonomicznej (SORA - chorzy bez EHS / BSC - chorzy z EHS) będzie taka jak w ramieniu kontrolnym badania *IMbrave150* (tj. sorafenibu w populacji ITT). Podejście to jest równoważne założeniu jednakowej skuteczności sorafenibu i BSC w podgrupie z obecnością rozsiewu pozawątrobowego (z EHS). Metaanaliza dwóch randomizowanych badań RCT III fazy *SHARP* i *APT*, porównujących

sorafenib i BSC w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC, nie wykazała istotnego statystycznie wpływu sorafenibu na przeżycie całkowite: HR = 0,84 (95% CI: 0,67; 1,05) (*Bruix 2017*), natomiast efekt SORA w zakresie czasu do wystąpienia progresji był istotny: HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,81) (dane z badania *SHARP*; *Bruix 2012*). W świetle występowania:

- numerycznego, choć nieistotnego statystycznie efektu SORA względem BSC w zakresie OS w podgrupie z EHS
- istotnego efektu SORA względem BSC w zakresie TTP w podgrupie z EHS

założenie skuteczności BSC w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym na poziomie skuteczności sorafenibu z badania *IMbrave150* należy uznać za podejście wysoce konserwatywne z punktu widzenia inkrementalnego efektu ocenianej interwencji.

#### 4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *IMbrave150*, z uwzględnieniem populacji łącznej (ITT) badania (n=501). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Odsetek mężczyzn	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Średnia masa ciała	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Średni wzrost	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois

#### 4.8.2 Modelowanie przeżycia

##### 4.8.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano w badaniu *IMbrave150* 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 (obok OS) z pierwszorzędowych punktów końcowych badania.

W populacji ITT badania *IMbrave150* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu leczonym atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; mediana PFS: 6,8 mies. w grupie ATEZO+BEWA vs 4,3 mies. w grupie sorafenibu; HR=0,59 (95% CI: 0,47; 0,76);  $p < 0,001$  (Finn 2020).

Czas przeżycia wolnego od progresji w badaniu *IMbrave150* oceniano metodami analizy przeżycia (estymator Kaplana-Meiera). W momencie odcięcia danych PFS (mediana czasu obserwacji 8,6 miesięcy), krzywe K-M nie osiągnęły wartości zero, co oznacza, że na potrzeby modelowania wyniki otrzymane w badaniu należało ekstrapolować na horyzont dożywności. W tym celu do danych PFS z badania dopasowano szereg rozkładów parametrycznych standardowo stosowanych w modelowaniu przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza). Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC). Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych PFS.

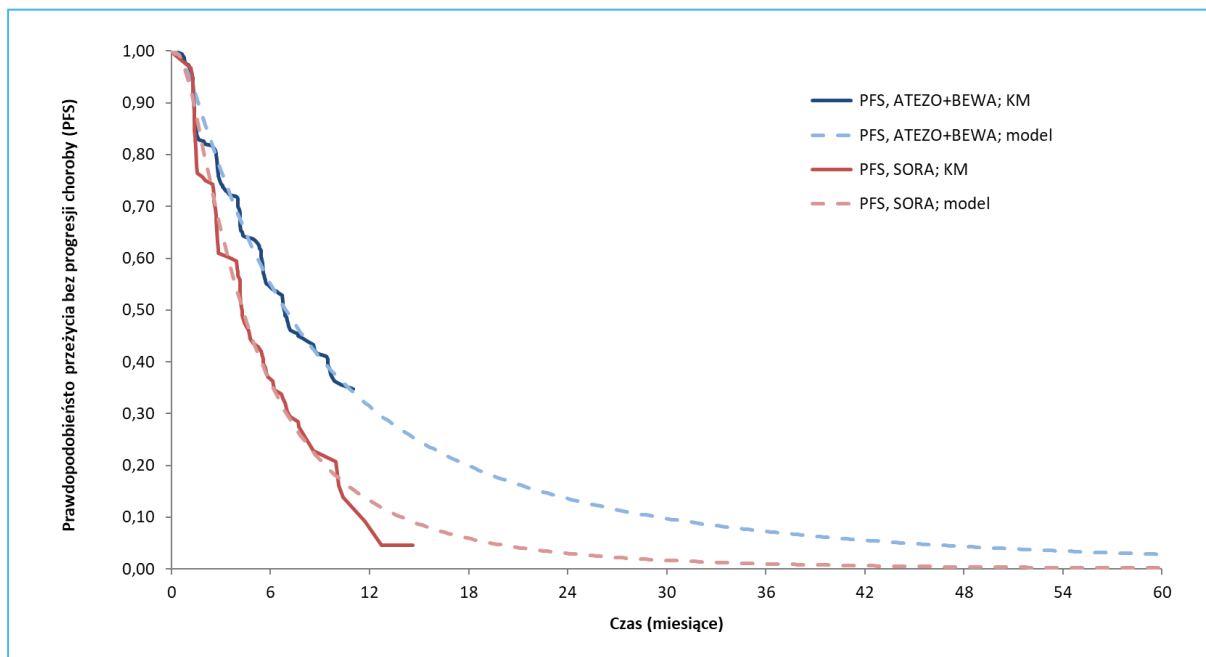
Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
<b>ATEZO+BEWA</b>				
Wykładniczy	Lambda	████	841,342	845,159
Weibulla	Lambda	████	836,710	844,345
	Gamma	████		
Log-normalny	Lambda	████	815,649	823,283
	Gamma	████		
Uogólniony gamma	Lambda	████	813,191	824,642
	Gamma	████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	825,065	832,699
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	843,112	850,746
	Gamma	████		
<b>SORA</b>				
Wykładniczy	Lambda	████	381,530	384,636
Weibulla	Lambda	████	370,457	376,669

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Log-normalny	Gamma	████	360,212	366,424
	Lambda	████		
	Gamma	████		
Uogólniony gamma	Lambda	████	362,187	371,504
	Gamma	████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	364,080	370,292
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	378,924	385,136
	Gamma	████		

Modelami o najlepszym dopasowaniu do danych w ramieniu ATEZO+BEWA są model uogólniony gamma (najniższa wartość AIC) i model log-normalny (najniższa wartość BIC), natomiast w ramieniu sorafenibu – model log-normalny (najniższe wartości AIC i BIC). Modele: uogólniony gamma i log-normalny w grupie atezolizumabu charakteryzują się zbliżoną jakością dopasowania w horyzoncie badania, jednak różnią się dość znacząco długookresową projekcją przeżycia: odsetek chorych pozostających bez progresji po pięciu latach wynosi 3% w modelu log-normalnym i 8% w modelu gamma. W analizie podstawowej przyjęto bardziej konserwatywną krzywą log-normalną, uznając ją za nieco bardziej zasadną klinicznie w długookresowym horyzoncie czasowym. Wybór modelu log-normalnego zapewnia również spójność pomiędzy typami krzywych parametrycznych w porównywanych ramionach leczenia, jak również zgodność z przyjętymi rozkładami przeżycia całkowitego (zob. Rozdział 4.8.2.2).

Wykres 3 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera PFS oraz krzywe parametryczne (log-normalne) przyjęte w analizie podstawowej.

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



W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację z użyciem drugiego pod względem jakości dopasowania modelu uogólnionego gamma w obu porównywanych ramionach leczenia.

#### 4.8.2.2 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu *IMbrave150*, czas przeżycia całkowitego definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowiło jeden (obok PFS) z pierwszorzędowych punktów końcowych badania.

W populacji ITT badania *IMbrave150* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia ogólnego w ramieniu leczonym atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; mediana OS: nie osiągnięta w grupie ATEZO+BEWA vs 13,2 mies. w grupie SORA; HR=0,58 (95% CI: 0,42; 0,79);  $p < 0,001$  (*Finn 2020*).

Czas przeżycia całkowitego w badaniu *IMbrave150* oceniano metodami analizy przeżycia (estymator Kaplana-Meiera). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów pozostających na obserwacji OS (pacjenci *at risk*) w długim horyzoncie czasowym, wartości estymatora K-M w „ogonie” krzywej charakteryzują się dużą niepewnością. Ponadto, w momencie odcięcia danych OS w ramieniu ATEZO+BEWA nie osiągnięto mediany przeżycia, co oznacza, że na potrzeby modelowania wyniki otrzymane w badaniu należało ekstrapolować na horyzont dożywotni.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



W analizie podstawowej przyjęto model złożony z estymatora Kaplana-Meiera OS (w horyzoncie badania RCT) oraz ekstrapolacją za pomocą krzywej parametrycznej. Maksymalny okres obserwacji OS w badaniu wyniósł 16,9 mies. (ATEZO+BEWA) i 16,23 mies. (SORA), w związku z czym ekstrapolowaną część krzywej uwzględniono po 16 miesiącu.

Proces dopasowania krzywej parametrycznej był analogiczny jak w przypadku PFS (por. Rozdział 4.8.2.1). Do danych przeżycia z badania *Imbrave150* dopasowano szereg rozkładów parametrycznych standardowo stosowanych w modelowaniu przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza). Wyboru podstawowego typu modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC), jak również kliniczną zasadność długookresowych projekcji przeżycia. Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych OS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
<b>ATEZO+BEWA</b>				
Wykładniczy	Lambda	████	547,240	551,057
Weibulla	Lambda	████	538,430	546,064
	Gamma	████		
Log-normalny	Lambda	████	534,556	542,191
	Gamma	████		
Uogólniony gamma	Lambda	██████	534,553	546,004
	Gamma	██████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	536,298	543,932
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	544,900	552,534
	Gamma	████		
<b>SORA</b>				
Wykładniczy	Lambda	████	325,090	328,196
Weibulla	Lambda	████	322,362	328,574
	Gamma	████		
Log-normalny	Lambda	████	320,627	326,839
	Gamma	████		

Tecentriq® (atezolizumab)

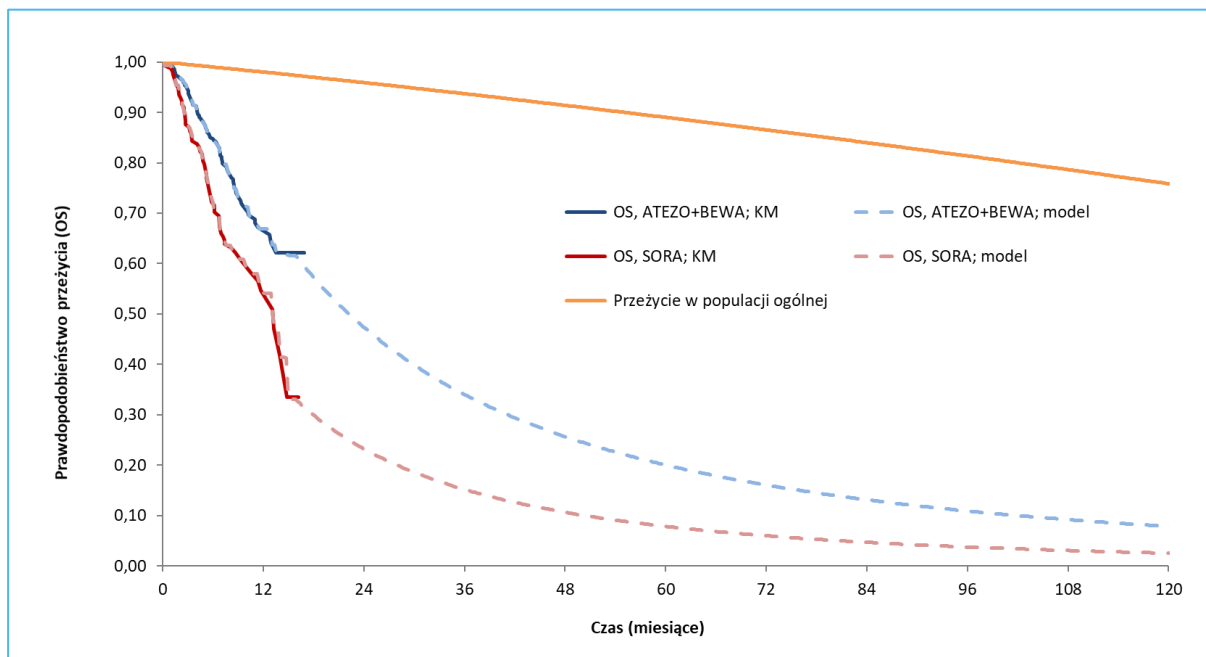
w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Uogólniony gamma	Lambda	████	322,255	331,573
	Gamma	████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	320,882	327,094
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	325,279	331,491
	Gamma	████		

Modelami o najlepszym dopasowaniu do danych w ramieniu ATEZO+BEWA są model log-normalny (najniższa wartość BIC) oraz model uogólniony gamma (najniższa wartość AIC), natomiast w ramieniu sorafenibu – model log-normalny (najniższe wartości AIC i BIC). Modele: uogólniony gamma i log-normalny w grupie atezolizumabu charakteryzują się zbliżoną jakością dopasowania w horyzoncie badania jak również porównywalnymi długookresowymi projekcjami przeżycia (10-letnie odsetki dożywających równe 7% dla obu krzywych). Mając na uwadze fakt, że w ramieniu komparatora model log-normalny był znacznie lepiej dopasowany do danych niż model gamma, w analizie podstawowej przyjęto ten sam typ krzywych dla obu ramion (log-normalny). Na podstawie wizualnej oceny krzywych, długookresowe odsetki przeżyć uzyskane w modelu złożonym z estymatora K-M i ekstrapolacji krzywą log-normalną uznano za realistyczne i klinicznie zasadne.

Modele OS przyjęte w analizie podstawowej przedstawia Wykres 4.

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa.



Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (*GUS 2020*). Zabieg ten gwarantował, że w żadnym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie będzie niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 12.5.

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

### 4.8.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu badania *IMbrave150*.

Do wyznaczenia cyklicznych (tygodniowych) prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w okresie leczenia wykorzystano niepublikowane dane dotyczące liczby epizodów poszczególnych AEs oraz średniej liczby osobo-lat obserwacji w populacji *safety* badania *IMbrave150*.

Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu leczenia objawowego obliczano jako iloraz prawdopodobieństwa danego AEs w ramieniu ATEZO+BEWA oraz ryzyka

względny wystąpienia jakichkolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, uzyskanego w porównaniu pośrednim (RR = 1,44 (95% CI: 1,10; 1,88); AKL Tecentriq 2020).

Tabela 12. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+BEWA, liczba epizodów	SORA, liczba epizodów	ATEZO+BEWA, prawdopodobieństwo zdarzenia / tydz. *	SORA, prawdopodobieństwo zdarzenia / tydz. **	BSC, prawdopodobieństwo zdarzenia / tydz. ***
Ból brzucha	█	█	███	███	███
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	██	█	███	███	███
Niedokrwistość	██	█	███	███	███
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	██	█	███	███	███
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	█	██	███	███	███
Zmniejszone łaknienie	█	█	███	███	███
Biegunka	█	█	███	███	███
Zmęczenie	█	█	███	███	███
Nadciśnienie	██	██	███	███	███
Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	█	█	███	███	███
Zespół ręka-stopą	█	██	███	███	███
Małopłytkowość	██	█	███	███	███
Białkomocz	██	█	███	███	███

\* obliczone przy założeniu stałego prawdopodobieństwa w okresie leczenia, w oparciu o średni follow-up w populacji safety (15 022 tygodni w ramieniu ATEZO+BEWA)

\*\* obliczone przy założeniu stałego prawdopodobieństwa w okresie leczenia, w oparciu o średni follow-up w populacji safety (3 845 tygodni w ramieniu SORA)

\*\*\* obliczone przy założeniu stałego ryzyka względnego wystąpienia AEs (RR = 1,44) dla ATEZO+BEWA vs BSC

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane w każdym tygodniu pozostawania na terapii; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 4.11.4), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania *IMbrave150* uwzględniających wpływ AEs na HRQoL w okresie leczenia (zob. Rozdział 4.10.3), korekta użyteczności ze względu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była wymagana.

## 4.9 Czas trwania leczenia (TTOT)

Czas trwania leczenia (TTOT), definiowany jako przedział czasowy między datą otrzymania pierwszej a datą otrzymania ostatniej dawki danej substancji czynnej, modelowano metodami analizy przeżycia w oparciu o dane z populacji *safety* badania *IMbrave150*. W ramieniu ATEZO+BEWA, czas leczenia wyznaczano oddzielnie dla obu substancji czynnych, gdyż w przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, możliwe jest kontynuowanie leczenia drugim z leków w monoterapii (*PPL Tecentriq*).

W momencie odcięcia danych w badaniu *IMbrave150*, część pacjentów wciąż otrzymywała aktywne leczenie pierwszoliniowe. W związku z powyższym, celem realistycznego oszacowania średniej liczby cykli ATEZO, BEWA i SORA, wykonano ekstrapolację krzywych TTOT 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 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych TTOT.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
<b>ATEZO</b>				
Wykładniczy	Lambda	██████████	993,289	997,085
Weibulla	Lambda	██████████	980,511	988,103
	Gamma	██████████		
Log-normalny	Lambda	██████████	1 013,527	1 021,119
	Gamma	██████████		
Uogólniony gamma	Lambda	██████████	976,546	987,935
	Gamma	██████████		
	Delta	██████████		
Log-logistyczny	Lambda	██████████	992,488	1 000,080
	Gamma	██████████		
Gompertza	Lambda	██████████	995,289	1 002,881
	Gamma	██████████		
<b>BEWA</b>				
Wykładniczy	Lambda	██████████	1 011,300	1 015,096
Weibulla	Lambda	██████████	999,995	1 007,587
	Gamma	██████████		

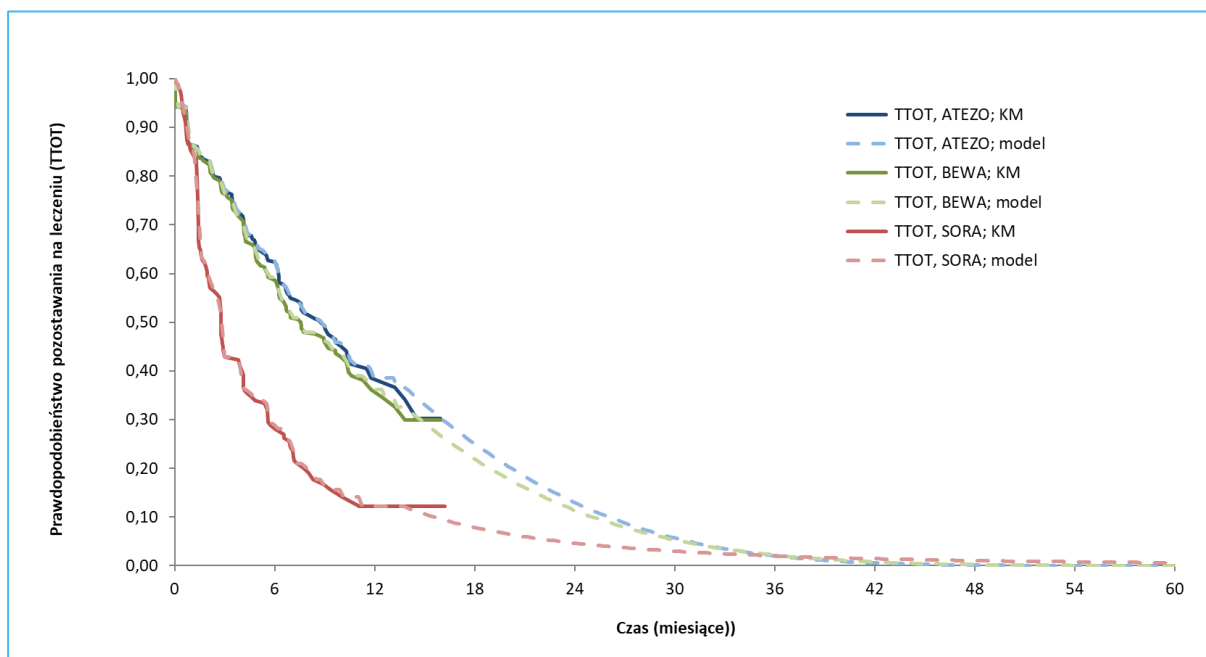
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Log-normalny	Lambda	████	1 036,395	1 043,987
	Gamma	████		
Uogólniony gamma	Lambda	████	996,306	1 007,694
	Gamma	████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	1 013,168	1 020,760
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	1 013,300	1 020,892
	Gamma	████		
<b>SORA</b>				
Wykładniczy	Lambda	████	483,005	486,055
Weibulla	Lambda	████	485,001	491,100
	Gamma	████		
Log-normalny	Lambda	████	468,638	474,738
	Gamma	████		
Uogólniony gamma	Lambda	████	470,327	479,476
	Gamma	████		
	Delta	████		
Log-logistyczny	Lambda	████	470,438	476,538
	Gamma	████		
Gompertza	Lambda	████	485,005	491,105
	Gamma	████		

Spośród testowanych alternatyw, najlepszym dopasowaniem do danych TTOT atezolizumabu i bewacyzumabu cechował się model uogólniony gamma, a w przypadku sorafenibu – model log-normalny. W analizie podstawowej przyjęto model złożony z estymatora Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacją z użyciem najlepiej dopasowanego dla danej interwencji modelem parametrycznym. Ekstrapolowaną część krzywej uwzględniono od zakończenia 14 miesiąca. Wykres 5 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera z ekstrapolacją parametryczną dla poszczególnych substancji czynnych, przyjęte w analizie podstawowej.

Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu *IMbrave150* wraz z ekstrapolacją parametryczną.



Pacjenci w badaniu *Imbrave150* otrzymywali przypisaną terapię do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (*clinical benefit*) w ocenie na podstawie wyników badań radiograficznych i biochemicznych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta (na przykład objawowe pogorszenie stanu pacjenta, takie jak ból odczuwany z powodu choroby). Pacjenci, u których nie raportowano wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować leczenie pomimo progresji choroby stwierdzonej według kryteriów RECIST v1.1, w przypadku spełnienia dodatkowych kryteriów (obserwowane przez badacza korzyści kliniczne; brak wyraźnych objawów wskazujących jednoznacznie na progresję choroby; brak pogorszenia stanu sprawności pacjenta w ocenie według ECOG spowodowanej przez progresję choroby; brak progresji nowotworu w narządów krytycznych, których nie można leczyć za pomocą interwencji dozwolonych w protokole).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

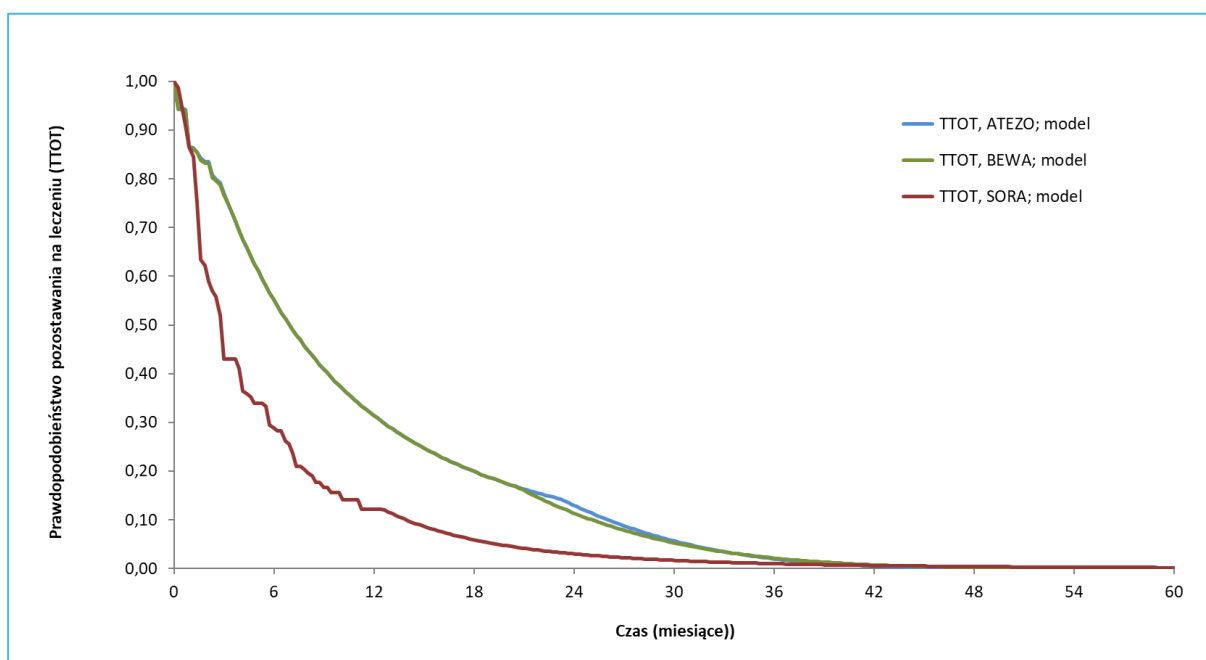
[REDACTED]

[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykres 6. Krzywe TTOT – analiza podstawowa.



Statystyki dotyczące mediany i średniego stosowania poszczególnych leków zamieszczono w tabeli poniżej (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Statystyki dotyczące czasu leczenia ATEZO, BEWA i SORA – analiza podstawowa.

TTOT	ATEZO	BEWA	SORA
Średnia liczba cykli 21-dniowych	■	■	■
Średni czas leczenia	■	■	■
Mediana czasu leczenia	■	■	■

Należy zaznaczyć, że oszacowanie czasu leczenia sorafenibem jest wysoce konserwatywne, gdyż pochodzi z populacji ITT badania *Imbrave150* obejmującej zarówno pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym jak i obecności EHS. Wyniki badań RCT wskazują jednoznacznie, że czas do progresji choroby podczas

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



leczenia sorafenibem jest dłuższy u chorych bez przerzutów poza wątrobę, a zatem średni czas terapii w populacji ITT jest prawdopodobnie krótszy niż oczekiwany TTOT w podgrupie bez EHS, w której sorafenib stanowi technologię opcjonalną wobec ocenianej interwencji w warunkach polskich. Istotnie, na podstawie analizy przepływu populacji programu lekowego B.5 dostępnej w portalu Statystyki NFZ za lata 2017-2019 oszacowano, że średni czas leczenia sorafenibem w programie (tj. w populacji bez EHS) wynosi ok. 9 miesięcy (kalkulacje dostępne w wersji elektronicznej modelu CUA / BIA).

W analizie wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne, wariant z założeniem możliwości kontynuacji leczenia po progresji (zgodnie z badaniem *IMbrave150*) jak również wariant ze średnim czasem leczenia SORA na poziomie 9 miesięcy (zgodnie z oszacowaniem opartym na Statystykach NFZ).

## 4.10 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.

### 4.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności

#### 4.10.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, przeprowadzono w celu dokonania 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.

#### 4.10.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- 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). Preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D (AOTMiT 2016).

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Pubmed i 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. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D oraz inne metody pośredniego pomiaru użyteczności, gdyż użyteczności wyznaczone tymi metodami są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 15. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Chorzy na raka wątrobowokomórkowego (HCC, z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )	Populacja inna niż HCC
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym z zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed i Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Wyszukiwanie przeprowadzono

Tecentriq® (atezolizumab)

skorzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

14 grudnia 2020 r. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w dwóch kolejnych tabelach.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z przebiegiem HCC.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hepatic OR hepatocellular OR liver	1 246 099
#2	cancer OR carcinoma	4 301 427
#3	#1 AND #2	337 880
#4	HCC	58 834
#5	#3 OR #4	340 404
#6	Euroqol OR "EQ 5D" OR "Health Utility Index" OR Euro-Qol OR EQ-5D OR "SF 6D"	12 075
#7	#5 AND #6	52

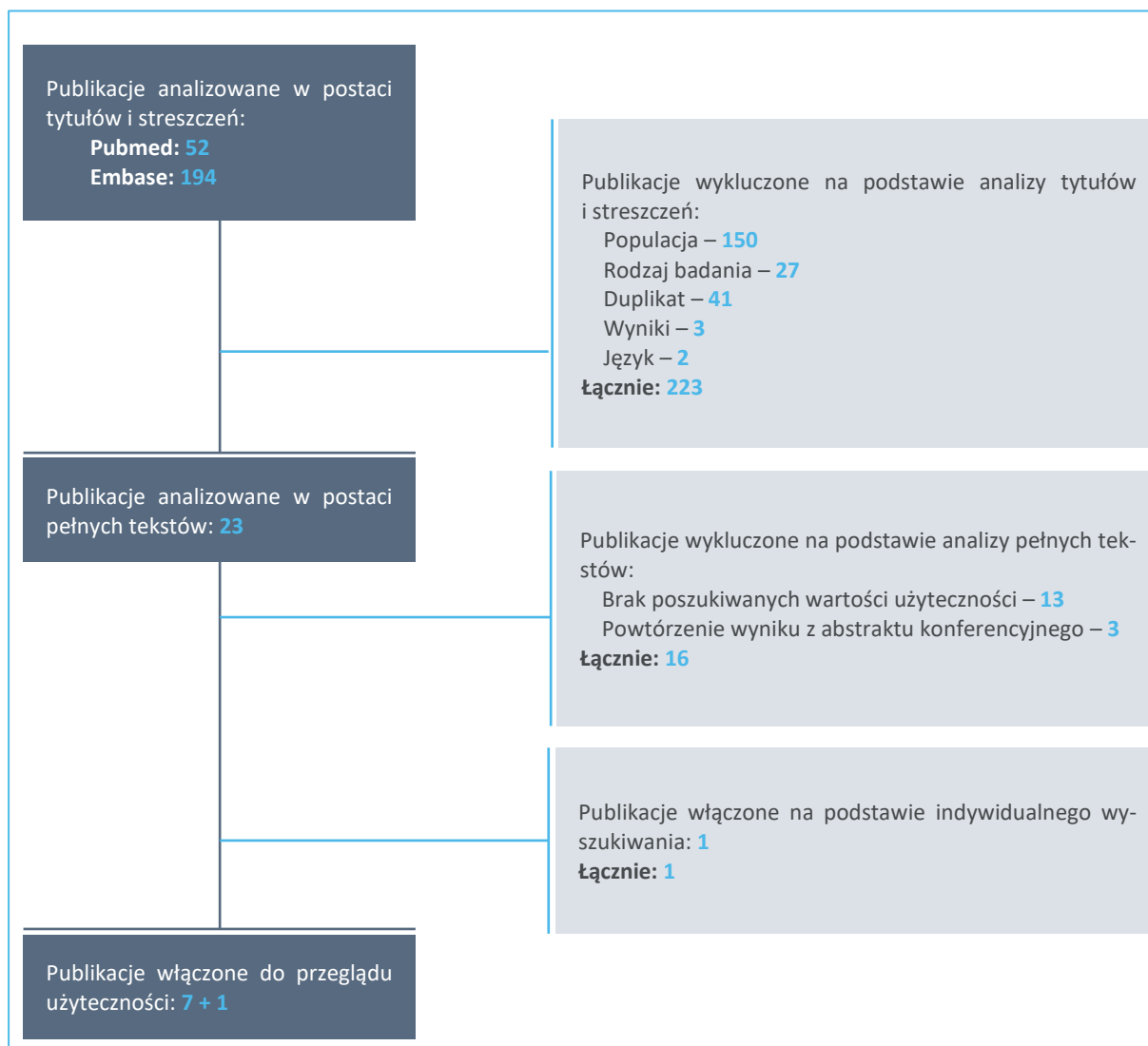
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase użyteczności związane z przebiegiem HCC.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hepatic OR hepatocellular OR liver	1 477 538
#2	cancer OR carcinoma	4 056 482
#3	#1 AND #2	427 442
#4	HCC	86 846
#5	#3 OR #4	434 022
#6	Euroqol OR 'EQ 5D' OR 'Health Utility Index' OR Euro-Qol OR EQ-5D OR 'SF 6D'	19 686
#7	#5 AND #6	194

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej google.com, wykorzystując kombinację słów kluczowych „hepatocellular carcinoma”, „HCC” i „EQ-5D”.

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 246 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 23 publikacje, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 7 z nich – *Bruix 2016, Chau 2017, Hudgens 2017, Hudgens 2018, Hudgens 2018b, Mollon 2019 i Zhu 2020*. 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. Informacje dotyczące wykluczonych publikacji wraz z przyczynami wykluczenia zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 12.4).

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego HCC.



Analizie pełnych tekstów poddano łącznie 7 wymienionych wyżej pozycji, oraz dodatkowo odnaniezoną w ramach indywidualnego wyszukiwania: *Kobayashi 2019*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	
				średni wynik (SD)	zmiana od wartości wyjściowej (SD)
<i>Bruix 2016</i>	Abstrakt konferencyjny przedstawiający ocenę efektywności leczenia oraz jakości życia chorych z HCC, populacja badania RESORCE	<b>Populacja:</b> chorzy z badania RCT RESORCE ze zdiagnozowanym HCC, z oceną BCLC B lub C, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu sorafenibem, otrzymujący leczenie regorafenibem w porównaniu do placebo	Ocena jakości życia na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EQ-5D, EQ-5D VAS oraz FACT-G	regorafenib vs placebo: 0,76 vs 0,77	
<i>Chau 2017</i>	Pełna publikacja, zawierająca analizę PROs populacji badania RCT REACH	<b>Populacja<sup>1</sup>:</b> głównie chorzy pochodzenia azjatyckiego (47,1%) lub biali (48,8%), średnia wieku: 62,7 (SD: 11,33) lat, ze zdiagnozowanym zaawansowanym HCC, u których oceniano skuteczność skojarzenia ramucyrumabu (RAM) i BSC (N = 283) w porównaniu do placebo (PBO) i BSC (N = 282) w 2 linii leczenia po 1 linii leczenia sofarfenibem; wyniki w grupie ITT i w podgrupie z AFP $\geq 400$ ng/ml	Ocena jakości życia na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy FHSI-8 i EQ-5D w ocenie wyjściowej, przez 4 cyklem leczenia (około 6 tygodni po podaniu 1-szej dawki) i co 6 następujących kolejno cykli (co 12 tygodni) do momentu zakończenia leczenia	<p><u>RAM+BSC vs PBO+BSC, populacja ITT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wyjściowo: 0,783 (0,218) vs 0,827 (0,191); n = 271 vs 266</li> <li>▪ 4 cykl: 0,782 (0,225) vs 0,795 (0,245); n = 168 vs 146</li> <li>▪ 10 cykl: 0,788 (0,255) vs 0,867 (0,131); n = 74 vs 46</li> <li>▪ 16 cykl: 0,806 (0,240) vs 0,871 (0,106); n = 49 vs 25</li> <li>▪ zakończenie leczenia: 0,672 (0,315) vs 0,705 (0,309); n = 168 vs 193</li> </ul> <p><u>RAM+BSC vs PBO+BSC, chorzy z AFP <math>\geq 400</math> ng/ml</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wyjściowo: 0,778 (0,215) vs 0,807 (0,202); n = 116 vs 123</li> <li>▪ 4 cykl: 0,792 (0,207) vs 0,753 (0,271); n = 68 vs 54</li> <li>▪ 10 cykl: 0,804 (0,254) vs 0,887 (0,123); n = 21 vs 10</li> <li>▪ 16 cykl: 0,810 (0,196) vs 0,896</li> <li>▪ 4 cykl: -0,038 (0,189) vs -0,046 (0,245)</li> <li>▪ 10 cykl: -0,054 (0,212) vs 0,003 (0,148)</li> <li>▪ 16 cykl: -0,062 (0,214) vs -0,012 (0,085)</li> <li>▪ zakończenie leczenia: -0,129 (0,290) vs -0,144 (0,280)</li> <li>▪ 4 cykl: -0,031 (0,208) vs -0,071 (0,277)</li> <li>▪ 10 cykl: -0,024 (0,206) vs 0,034 (0,191)</li> <li>▪ 16 cykl: -0,028 (0,192) vs -0,009 (0,114)</li> <li>▪ zakończenie leczenia: -0,120 (0,320) vs -0,191 (0,297)</li> </ul>	

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	
				średni wynik (SD)	zmiana od wartości wyjściowej (SD)
				(0,102); n = 18 vs 7	
				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakończenie leczenia: 0,688 (0,314) vs 0,635 (0,314); n = 78 vs 95</li> </ul>	
					<p><u>LEN vs SORA</u> średnia zmiana wyniku oceny użyteczności w przypadku poszczególnych AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>o jakiegokolwiek AEs: -0,028</li> <li>o zespół asteniczny: -0,026</li> <li>o zmniejszone łaknienie 3/4 stopnia: -0,052</li> <li>o spadek masy ciała: -0,030</li> </ul> </li> <li>▪ AEs 3/4 stopnia: <ul style="list-style-type: none"> <li>o jakiegokolwiek AEs: -0,031</li> <li>o zespół asteniczny: -0,108</li> <li>o zmniejszone łaknienie: -0,078</li> <li>o spadek masy ciała: -0,053</li> </ul> </li> </ul>
Hudgens 2017	Abstrakt konferencyjny przedstawiający ocenę bezpieczeństwa leczenia chorych z nieoperacyjnym HCC, populacja badania RE-FLECT	<b>Populacja<sup>2</sup>:</b> głównie chorzy pochodzenia azjatyckiego (69,2%) lub biali (28,9%), średnia wieku: 61,3 (SD: 11,84) lat, ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym HCC, u których oceniano efektywność leczenia lenwatynibem (LEN, N = 478) w porównaniu do sorafenibu (SORA = 476) w 1 linii leczenia, wyniki w populacji ITT	Ocena użyteczności (HUI) na podstawie wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EQ-5D		
Hudgens 2018	Abstrakt konferencyjny przedstawiający ocenę jakości życia chorych z nieoperacyjnym HCC, populacja badania RE-FLECT	<b>Populacja<sup>2</sup>:</b> głównie chorzy pochodzenia azjatyckiego (69,2%) lub biali (28,9%), średnia wieku: 61,3 (SD: 11,84) lat, ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym HCC, u których oceniano efektywność leczenia lenwatynibem (LEN, N = 478) w porównaniu do sorafenibu (SORA = 476) w 1 linii leczenia, wyniki w populacji ITT	Ocena skuteczności i jakości życia na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy . EORTC QLQ-C30, HCC18 i EQ-5D		<p><u>LEN vs SORA</u>, populacja ITT, średni wynik wyjściowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, u których odnotowano progresję choroby po ≤ 3 miesiącach: 0,82 vs 0,84</li> <li>▪ pacjenci, u których odnotowano progresję choroby po &gt; 3 miesiącach: 0,88 vs 0,86</li> </ul>
Hudgens 2018b	Abstrakt konferencyjny przedstawiający ocenę jakości życia chorych z nieoperacyjnym HCC, populacja badania RE-FLECT	<b>Populacja<sup>2</sup>:</b> głównie chorzy pochodzenia azjatyckiego (69,2%) lub biali (28,9%), średnia wieku: 61,3 (SD: 11,84) lat, ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym HCC, u których oceniano efektywność leczenia lenwatynibem (LEN, N = 478) w porównaniu do sorafenibu (SORA = 476) w 1 linii leczenia, wyniki w populacji ITT	Ocena długoterminowa ( <i>longitudinal analysis</i> ) wpływu leczenia na jakość życia pacjentów na podstawie wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EQ-5D		<p><u>LEN vs SORA</u> ocena użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wyjściowo: 0,804 vs 0,811</li> <li>▪ pierwsza ocena po ocenie wyjściowej u pacjentów z progresją choroby (<i>post-baseline progression visit</i>): -0,110 vs -0,122</li> </ul>

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	
				średni wynik (SD)	zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Kobayashi 2019	Pełna publikacja, zawierająca ocenę ekonomiczną leczenia chorych z nieoperacyjnym HCC, analiza w populacji Japonii badania RE-FLECT	<b>Populacja:</b> chorzy ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym HCC w 1 linii leczenia	Ocena ekonomiczna oraz użyteczności na podstawie wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EQ-5D	<u>LEN vs SORA</u> ocena użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy bez progresji, wyjściowo: 0,845 vs 0,845</li> <li>chorzy przed progresją, w trakcie leczenia: 0,832 vs 0,837</li> <li>chorzy po progresji choroby: 0,714 vs 0,714</li> </ul>	
Mollon 2019	Abstrakt konferencyjny przedstawiający ocenę użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym HCC, analiza w populacji badania CELESTIAL	<b>Populacja<sup>3</sup>:</b> głównie chorzy rasy białej (55,7%) lub pochodzenia azjatyckiego (34,1%), mediana wieku: 64,0 (zakres: 22-86) lata, ze zdiagnozowanym zaawansowanym HCC, otrzymujący wcześniej sorafenib, u których oceniano efektywność leczenia kabozantynibem (N = 470) w porównaniu do placebo (N = 237) w populacji ITT	Ocena jakości życia na podstawie wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przed progresją, w trakcie leczenia vs chorzy, którzy zakończyli leczenie: 0,73 (0,21) vs 0,70 (0,24)</li> <li>chorzy po progresji, w trakcie leczenia vs chorzy, którzy zakończyli leczenie: 0,73 (0,21) vs 0,69 (0,25)</li> <li>utrata użyteczności z powodu AEs st. <math>\geq 3</math>: 0,072</li> <li>utrata użyteczności z powodu progresji: 0,030</li> </ul>	
Zhu 2020	Pełna publikacja, zawierająca analizę PROs populacji badań RE-ACH i REACH-2	<b>Populacja:</b> chorzy pochodzenia azjatyckiego, mediana wieku 64 lata vs 62 lata (odpowiednio dla grupy ramucyrumabu i placebo), z zaawansowanym HCC i podwyższonym stężeniem AFP ( $\geq 400$ ng/ml), otrzymujący wcześniej leczenie sorafenibem, u których oceniano skuteczność leczenia ramucyrumabem (N = 316) w porównaniu do placebo (N = 226)	Ocena jakości życia na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy FHSI-8 i EQ-5D	RAM vs PBO, chorzy z AFP $\geq 400$ ng/ml <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowo: 0,784 (0,190) vs 0,806 (0,193); n = 309 vs 218</li> <li>zakończenie leczenia: 0,691 (0,285) vs 0,650 (0,302); n = 206 vs 157</li> <li>zmiana od wartości wyjściowej: -0,123 (0,271) vs -0,168 (0,270); n = 204 vs 155</li> </ul>	

1 informacje pozyskane z badania REACH (NCT01140347), dostępne na portalu [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

2 informacje pozyskane z próby REFLECT (NCT01761266), dostępne na portalu [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

3 informacje pozyskane z badania CELESTIAL (NCT01908426), dostępne na portalu [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

PROs punkty docelowe oceniane przez pacjentów (z ang. *Patient Reported Outcomes*);

AFP alfa-fetoproteina.

Na podstawie odnalezionych badań można wysunąć następujące hipotezy dotyczące użyteczności stanów zdrowia w raku wątrobowokomórkowym:

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- pacjenci, u których nie doszło do progresji choroby w trakcie leczenia cechują się lepszą jakością życia niż chorzy, u których doszło do progresji,
- najwyższa jakość życia osiągnięta jest pod koniec okresu leczenia, przed jego zakończeniem,
- stężenie AFP nie ma istotnego znaczenia w ocenie stanu jakości życia leczonych pacjentów,
- jakość życia pacjentów po zakończeniu leczenia jest niższa niż przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie terapii.

Warto zauważyć, że nie wszystkie odnalezione publikacje charakteryzowały się wysokim stopniem wiarygodności – na przykład ze względu na brak wyników w podziale na stan przed i po progresji choroby lub przed rozpoczęciem badania (wartości wyjściowe) i po jego zakończeniu. Ponadto, użyteczność podczas leczenia pierwszej linii oceniano jedynie w jednej pełnej publikacji (*Kobayashi 2019*) i trzech abstraktach konferencyjnych (*Hudgens 2017, Hudgens 2018, Hudgens 2018b*).

#### 4.10.2 Pomiar użyteczności w badaniu *IMbrave150*

W ramach rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMbrave150* przeprowadzono ocenę punktów końcowych zgłaszane przez pacjentów (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w tym kwestionariuszy jakości życia związanej ze zdrowiem: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 i EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusz użyteczności EQ-5D-5L w formie elektronicznej, przed każdą zaplanowaną wizytą, przed podaniem przypisanej interwencji oraz przed innymi procedurami określonymi w badaniu. Po zakończeniu leczenia lub wystąpieniu progresji choroby, kwestionariusze były wypełniane co trzy miesiące przez okres jednego roku. Wyniki oceny kwestionariusza nie zostały opublikowane w badaniu. Na potrzeby globalnego modelu ekonomicznego dla produktu Tecentriq oszacowano użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom modelu przy użyciu modeli regresji, w następujących wariantach:

- W stanach bez progresji i po wystąpieniu progresji
- W stanach bez progresji i po wystąpieniu progresji, z dodatkowym uwzględnieniem występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5
- W stanach w trakcie / po zakończeniu aktywnego leczenia
- W stanach w trakcie / po zakończeniu aktywnego leczenia, zróżnicowanych dodatkowo ze względu na czas do wystąpienia zgonu.

Wartości indeksu EQ-5D-5L obliczano z wykorzystaniem brytyjskiego zestawu wartości użyteczności, oraz norm stworzonych przy użyciu metody *crosswalk* (*van Hout 2012*).



Średnie użyteczności uzyskane przy użyciu alternatywnych modeli przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania *IMbrave150*.

Model użyteczności	Stan zdrowotny	ATEZO+BEWA	Sorafenib
W stanach bez progresji i po wystąpieniu progresji	Bez progresji choroby	■	■
	Progresja choroby	■	■
W stanach bez progresji i po wystąpieniu progresji, z dodatkowym uwzględnieniem występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5	Bez progresji choroby + ew. AEs st. $\geq 3$	■	■
	Progresja choroby	■	■
W stanach w trakcie / po zakończeniu aktywnego leczenia	W trakcie aktywnego leczenia	■	■
	Po zakończeniu aktywnego leczenia	■	■
	W trakcie aktywnego leczenia, >30 tyg. do zgonu	■	■
	W trakcie aktywnego leczenia, 15-30 tyg. do zgonu	■	■
	W trakcie aktywnego leczenia, 5-15 tyg. do zgonu	■	■
	W trakcie aktywnego leczenia, $\leq 5$ tyg. do zgonu	■	■
	Po zakończeniu aktywnego leczenia, >30 tyg. do zgonu	■	■
W stanach w trakcie / po zakończeniu aktywnego leczenia, zróżnicowanych dodatkowo ze względu na czas do wystąpienia zgonu	Po zakończeniu aktywnego leczenia, 15-30 tyg. do zgonu	■	■
	Po zakończeniu aktywnego leczenia, 5-15 tyg. do zgonu	■	■
	Po zakończeniu aktywnego leczenia, $\leq 5$ tyg. do zgonu	■	■
	Po zakończeniu aktywnego leczenia, $\leq 5$ tyg. do zgonu	■	■

<sup>^</sup> wartość dla progresji choroby uśredniona dla obu grup.

Zestawy użyteczności przyjęte w analizie podstawowej i wariantach analizy wrażliwości omówiono w Rozdziale 4.10.3.

### 4.10.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania *IMbrave150*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Wybór badania *IMbrave150* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika ze zgodności stosowanej interwencji jako pierwszej linii leczenia oraz ścisłej zgodności populacji badania z populacją docelową (badanie *IMbrave150* wykorzystano jako źródło oszacowania także innych kluczowych parametrów modelu). Dane z badania *IMbrave150* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

stanom niniejszego modelu (okres bez progresji / po progresji), a pomiaru użyteczności dokonano w odpowiednio licznej populacji za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (AOTMiT 2016).

W dwóch z 3 odnalezionych w przeglądzie systematycznym pełnych publikacji, autorzy oceniali produkty lecznicze podawane w 2 linii leczenia. Do analizy wrażliwości wykorzystano dane z publikacji Kobayashi 2019, w której również analizowano efektywność leczenia zastosowanego w pierwszej linii w ramach badania RCT (badanie REFLECT porównujące lenwatynib z sorafenibem).

Biorąc pod uwagę strukturę modelu ekonomicznego, jak również specyfikę komparatora w warunkach polskich (mieszanka leczenia systemowego SORA i postępowania objawowego), najbardziej adekwatnymi modelami użyteczności z badania IMbrave150 (spośród alternatyw przedstawionych w Rozdziale 4.10.2, Tabela 19) były modele dla stanów zależnych od statusu progresji choroby. Jako podstawową metodę wykorzystano model regresji, oceniający użyteczności stanów zdrowia w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby lub wystąpienia progresji, z uwzględnieniem raportowanych zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – wyniki znajdują się w poniższej tabeli (Tabela 20). Jako efekty stałe w modelu przyjęto dzień przeprowadzania oceny, ramię leczenia oraz zmienną binarną przyjmującą wartość 1 w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego u pacjenta przed progresją choroby 0, jeżeli AEs raportowano po progresji. W modelu uwzględniono również inne dostępne warianty (zob. Tabela 19), które testowano w analizie wrażliwości.

Użyteczności EQ-5D przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia – progresja choroby lub brak progresji + AEs 3 lub 4 stopnia.

Interwencja	PFS + AEs 3-4 stopnia	Progresja choroby <sup>^</sup>
Atezolizumab+bewacyzumab	■	■
Sorafenib	■	■

<sup>^</sup> wartość dla progresji choroby uśredniona dla obu grup.

Zestawy użyteczności przyjęte w AW przedstawiono w Rozdziale 6.2. W każdym wariantcie analizy, 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.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości 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 63,4 lat; zob. Tabela 9). 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 21 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 bazowych wartości użyteczności stanu zdrowia (zob. Tabela 20) przez odpowiedni dla aktualnego wieku kohorty mnożnik.

Tabela 21. 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	0,851	0,861	1,000
65-74 lat	0,837	0,793	0,972
75+ lat	0,740	0,715	0,863

\* średnią ważoną użyteczność dla danego wieku obliczano przy założeniu wyjściowej struktury płci w modelu (██████████); zob. Tabela 9); mnożnik użyteczności obliczano jako iloraz średniej ważonej użyteczności w danej kategorii wiekowej oraz średniej ważonej użyteczności w kategorii wiekowej odpowiadającej średniemu wyjściowemu wiekowi pacjentów (██████████).

## 4.11 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (ATEZO+BEWA, SORA)
- Koszty podania / wydania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty stanów zdrowia (PFS, progresja)
- 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.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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

#### 4.11.1 Koszty ocenianych interwencji

W analizie podstawowej, koszty leczenia obliczono przy założeniu zaplanowanych dawek leków, z uwzględnieniem wyłącznie ilości leku podanej / wydanej choremu (co jest zgodne z zasadami rozliczenia leków w programach lekowych przez NFZ).

Ceny jednostkowe produktów Tecentriq i Avastin (urzędowe – w wariantach bez uwzględnienia RSS i efektywne – w wariantach z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w rozdziale 2.5. W szczególności, ceny w wariantach bez RSS założono na poziomie limitu finansowania obowiązującego od 1 maja 2021 r. zgodnie z najnowszym wykazem leków refundowanych (MZ 21/04/2021). W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe atezolizumabu i bewacyzumabu z perspektywy płatnika publicznego w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 22. Cena jednostkowa ATEZO i BEWA z perspektywy płatnika publicznego.

Wariant	Tecentriq 1200 mg	Avastin 100 mg	Avastin 400 mg
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa – limit finansowania)	20 358,70 zł	568,53 zł	2 274,12 zł
Z uwzględnieniem RSS (cena efektywna)	██████████	████████████████████	████████████████████
* ██████████			

W rozważanym wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego, produkt leczniczy Tecentriq podawany jest w stałej dawce 1200 mg w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia, a bewacyzumab – w dawce 15 mg/kg m.c. również w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia. Kalkulację zużycia i kosztu poszczególnych leków w przeliczeniu cykl przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Koszt terapii w schemacie ATEZO+BEWA w przeliczeniu na 21-dniowy cykl.

Wariant	Dawka ATEZO / cykl [mg]	Dawka BEWA / cykl [mg] *	Koszt ATEZO / cykl	Koszt BEWA / cykl **	Koszt ATEZO+BEWA / cykl
Bez uwzględnienia RSS	1200 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Z uwzględnieniem RSS	1200 mg	██████████	██████████	████████████████████	████████████████████

\* 15 mg/ kg m.c. × ██████████ (średnia masa ciała w IMbrave150)

\*\* Przy założeniu udziałów fiolek Avastin na poziomie 58% (100 mg) i 42% (400 mg) w oparciu o kalkulację zużycia dla pacjenta o średniej masie ciała ██████████

\*\*\* Zgodnie z limitem finansowania produktu Avastin przyjęto, że CAP na łączny koszt terapii BEWA zostanie osiągnięty w 1 cyklu leczenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Zgodnie z istniejącym programem leczenia HCC (B.5), sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg); analogiczny schemat dawkowania stosowano również w badaniu *IMbrave150* (Finn 2020).

Sorafenib (produkt leczniczy Nexavar, 112 tabl. powł. po 200 mg) znajduje się aktualnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym; urzędowa cena hurtowa brutto za opakowanie jednostkowe wynosi 14 334,33 zł (MZ 21/04/2021). Rzeczywiste ceny produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych są kształtowane przez postępowania przetargowe oraz ewentualne umowy podziału ryzyka, przez co realne kwoty refundacji dla płatnika są zazwyczaj niższe od maksymalnych urzędowych cen. Istotnie, zarówno dane historyczne z komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji leków (dostępne do marca 2019 r.; późniejsze komunikaty nie obejmują liczby zrefundowanych opakowań, co uniemożliwia kalkulację średnich cen jednostkowych; DGL 28/06/2019), jak również dane z najnowszych przetargów na dostawy leków do programów lekowych wskazują, że efektywna cena produktu Nexavar jest o ok. 38% niższa od maksymalnej ceny urzędowej. W analizie podstawowej, cenę za miligram sorafenibu obliczono na podstawie przetargów na dostawy leków z 2020 roku, odnalezionych na portalu Platforma Zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>). Zestawienie cen z 14 zidentyfikowanych w bazie przetargów (stan na 3 listopada 2020 r.) zamieszczono w załączniku 12.2 (Tabela 55). Średnia cena brutto (ważona liczbą zakupionych opakowań) wynosi 8 841,28 zł, co odpowiada cenie jednostkowej w wysokości 0,395 zł za miligram. Przyjęta wartość jest zbliżona do średnich cen obliczonych w oparciu o dane z komunikatów DGL (8 744,90 zł w ostatnim miesiącu)

Oszacowane koszty tygodniowego leczenia przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Koszt terapii SORA w przeliczeniu na 7-dniowy cykl .

Cena SORA / opak.	Cena SORA / mg	Dawka SORA / cykl [mg] *	Koszt SORA / cykl
8 841,28 zł	0,395 zł	5 600 mg	2 210,32 zł

\*\* 2 × 400 mg na dobę × 7 dni

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant oparty na rzeczywistym dawkowaniu leków w badaniu *IMbrave150*, uwzględniającym redukcje dawek i czasowe przerwy w podawaniu leczenia. Średnie zużycie substancji czynnych obliczono jako iloczyn dawek planowych i względnych intensywności dawkowania zaczerpniętych z raportu klinicznego (CSR) z badania (zob. Tabela 25).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 25. Rzeczywiste zużycie leków w badaniu *IMbrave150* w przeliczeniu na cykl leczenia.

Substancja czynna	Dawka planowa	Względna intensywność dawkowania (RDI)	Dawka rzeczywista
Atezolizumab	1 200 mg / 21 dni	■	■
Bewacyzumab	■	■	■
Sorafenib	5 600 mg / 7 dni	■	■

Koszt 3-tygodniowego cyklu leczenia ATEZO+BEWA w omawianym wariancie AW wynosi odpowiednio

■  
■

#### 4.11.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych 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 162/2020/DGL*), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 26. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
<b>Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1k do <i>NFZ 162/2020/DGL</i>)</b>		
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

Substancje czynne wchodzące w skład schematu ATEZO+BEWA wymagają infuzji dożylniej i są podawane w tym samym dniu cyklu leczenia, w związku z czym w analizie podstawowej założono podanie leków w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

warunkach hospitalizacji jednodniowej, rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Sorafenib, jako lek stosowany doustnie, może być wydawany świadczeniobiorcom do samodzielnego stosowania, w związku z czym w analizie przyjęto okresowe rozliczanie (z częstotliwością raz na 4 tygodnie) świadczenia ambulatoryjnego „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Dane ze statystyk NFZ z realizacji programów lekowych w 2019 r (zał. do UR 6/2020/III) potwierdzają, że świadczenie ambulatoryjne było najczęściej rozliczanym produktem w programie leczenia sorafenibem B.5 (1 386 rozliczonych jednostek; 86%), podczas gdy hospitalizacje rozliczane były rzadko (228 jednostek; 22%). Założenie rozliczania świadczenia związanego z podaniem leków średnio raz w miesiącu jest również zgodne z danymi NFZ – na podstawie danych o przepływie pacjentów w programie B.5. dostępnych w portalu Statystyki NFZ oszacowano, że średnia liczba leczonych miesięcznie sorafenibem wynosiła 139 pacjentów, co oznacza, że na jednego pacjenta przypadało w okresie leczenia średnio 1 świadczenie miesięcznie ( $= (1\ 386 + 228) / 139 / 12$ ).

Kalkulację kosztów związanych z podaniem (ATEZO+BEWA) i wydaniem (SORA) leków w programie leczenia HCC w przeliczeniu na pojedynczy cykl przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Koszt podania leków w schematach ATEZO+BEWA i SORA.

Interwencja	Długość cyklu leczenia	Koszt jednostkowy	Liczba rozliczonych jednostek / cykl	Koszt / cykl
ATEZO+BEWA	21 dni	486,72 zł	1	486,72 zł
SORA	28 dni	108,16 zł	1	108,16 zł

### 4.11.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia ATEZO+BEWA oraz SORA składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego, monitorowanie leczenia ocenianą interwencją będzie wymagać wykonania badań diagnostycznych z częstotliwością co 3-9 tygodni (*PPL Tecentriq*). Podobnie, zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.5., monitorowanie leczenia sorafenibem obejmuje wykonanie badań diagnostycznych co 4-12 tygodni (zał B.5 do *MZ 21/04/2021*). W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem leków, rozliczanego co trzy tygodnie dla ATEZO+BEWA oraz

Tecentriq® (atezolizumab)

in skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

co 4 tygodnie dla SORA (zob. Rozdział 4.11.2). Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (*PPL Tecentriq*) jest bardzo zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (zał. B.5 do *MZ 21/04/2021*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczału za diagnostykę w trakcie leczenia ATEZO+BEWA przyjęto na poziomie obowiązującego ryczału w programie B.5, tj. 3 706,00 zł (zob. Tabela 28).

Tabela 28. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia HCC (zał. 1l do *NFZ 162/2020/DGL*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.08.0000009	Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego	3 706,00 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 ATEZO+BEWA, koszt ten wynosi 213,08 zł, natomiast w przeliczeniu na 4-tygodniowy kurs SORA – 284,10 zł.

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 4.9).

#### 4.11.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub cięższym, jako generujących 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. Uwzględnione rodzaje AEs przedstawiono w Rozdziale 4.8.3.

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto m.in. z analizy ekonomicznej produktu Nexavar® we wskazaniu HCC (*AE Nexavar 2012*), z aktualizacją o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%; roczne wartości CPI przedstawiono w Załączniku 12.6). Koszty jednostkowe w analizie *AE Nexavar 2012* obliczono w oparciu o zużycie zasobów podane w ramach badania ankietowego przez sześciu lekarzy ekspertów w zakresie leczenia raka wątrobowokomórkowego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



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

Tabela 29. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Ból brzucha	510,76	Na podst. <i>AE Nexavar 2012</i> ; koszt z 2012 r. (465 zł), zaktualizowany o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	40,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Niedokrwistość	2 277,34	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%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	40,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	40,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Zmniejszone łaknienie	316,34	Na podst. <i>AE Nexavar 2012</i> ; koszt z 2012 r. (288 zł), zaktualizowany o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%)
Biegunka	510,76	Na podst. <i>AE Nexavar 2012</i> ; koszt z 2012 r. (465 zł), zaktualizowany o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%)
Zmęczenie	335,01	Na podst. <i>AE Nexavar 2012</i> ; koszt z 2012 r. (305 zł), zaktualizowany o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%)
Nadciśnienie	686,50	Na podst. <i>AE Nexavar 2012</i> ; koszt z 2012 r. (625 zł), zaktualizowany o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2019 (109,8%)



Biorąc pod uwagę, że zarówno TKI, jak i immunoterapia nie są systemowo refundowane w Polsce w ramach drugiej linii leczenia HCC, a stosowanie CTH nie jest zalecane przez wytyczne kliniczne, w analizie podstawowej nie uwzględniano kosztów dalszego leczenia systemowego przyjmując – zgodnie z aktualną standardową praktyką w Polsce – że dalsze postępowanie po progresji choroby ogranicza się do leczenia wyłącznie objawowego. Przyjęte założenie należy uznać za konserwatywne, gdyż w badaniu *IMbrave150* odsetek pacjentów poddawanych dalszemu leczeniu z udziałem kosztochłonnych terapii (TKI / immunoterapii) był znacznie wyższy w ramieniu sorafenibu.

W 2020 r. AOTMiT zaopiniowała pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabomentyx (kabozantynib) we wskazaniu HCC u pacjentów po niepowodzeniu leczenia sorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – RDTL (AOTMiT 21/2020). Wcześniej, w 2017 r. negatywną opinię dotyczącą stosowania w zbliżonym wskazaniu w ramach RDTL otrzymał inny inhibitor TKI – regorafenib (produkt leczniczy Stivarga; AOTMiT 12/2017). W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant w którym założono dalsze leczenie systemowe z zastosowaniem kabozantynibu u [REDACTED] chorych po niepowodzeniu terapii sorafenibem ([REDACTED] [REDACTED]), zgodnie z odsetkiem stosującym TKI w badaniu *IMbrave150*.

Koszt leczenia kabozantynibem oszacowano przy założeniu trzech cykli leczenia (zgodnie z zasadami wydawania zgód w ramach RDTL) oraz ceny jednostkowej za opakowanie odnalezionej w najnowszym przetargu na dostawy leków<sup>1</sup> (13 799,35 zł za 30 tabl. powł. 20/40/60 mg). Koszt kursu leczenia obejmującego 3 miesięczne cykle terapii wynosi zatem 41 398,06 zł.

#### 4.11.6 Koszty stanów zdrowia

Koszty monitorowania choroby i leczenia objawowego HCC w stanach zdrowotnych zdefiniowanych w modelu (PFS; progresja choroby) obliczono w oparciu o:

<sup>1</sup> Postępowanie: ZP/PN/42/20/LA/JHP Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz kosmetyków z podziałem na 599 zadań; Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu; <https://platformazakupowa.pl/transakcja/377125>

- dane dotyczące zużycia zasobów, zaczerpnięte z wcześniejszych analiz dotyczących pierwszej linii leczenia systemowego w zaawansowanym HCC ocenianych przez NICE (TA189, TA551)
- polskie wyceny jednostkowych świadczeń oparte na aktualnych katalogach NFZ.

Zużycie zasobów oparto na ankiecie przeprowadzonej pierwotnie na potrzeby wniosku refundacyjnego dla sorafenibu w Anglii i Walii (TA189); ankieta została następnie wykorzystana m.in. w analizie dla len-watynibu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego HCC (ID1089). W opracowaniach przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne rodzaje świadczeń (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa, hospitalizacja, opieka społeczna) oraz częstotliwość realizacji ww. świadczeń, w podziale na okres wolny od progresji choroby oraz okres po wystąpieniu progresji. W niniejszej analizie pominięto świadczenia, które w polskich warunkach nie generują bezpośrednio kosztów dla płatnika publicznego (np. wizyty POZ rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną, badania laboratoryjne rozliczane w ramach wizyt ambulatoryjnych oraz opieka społeczna); wykorzystane dane zebrano w poniższej tabeli (zob. Tabela 31).

Tabela 31. Zużycie zasobów w stanach PFS i po progresji choroby.

Kategoria świadczeń	Rodzaj świadczenia	Okres wolny od progresji (PFS)		Progresja choroby	
		% pacjentów otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / miesiąc	% pacjentów otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / miesiąc
Wizyty ambulatoryjne	Onkolog	100%	0,75	100%	0,38
	Hepatolog	100%	0,17	100%	0,5
	Gastroenterolog	100%	0,08	100%	0
	Radiolog	100%	0,08	100%	0
Badania laboratoryjne	koszt zawarty w koszcie wizyt AOS	-	-	-	-
Badania obrazowe	TK (narządy trzewne)	73%	0,33	73%	0,39
	MRI (narządy trzewne)	28%	0,33	28%	0,5
Hospitalizacja	Hospitalizacja	46%	0,16	48%	0,4
Opieka po zakończeniu hospitalizacji	Wizyta ambulatoryjna	100%	0,25	100%	3

Koszty jednostkowe świadczeń, wraz ze źródłami oszacowania, przedstawia Tabela 32.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 32. Wyceny jednostkowe świadczeń.

Rodzaj świadczenia	Wycena jednostkowa [zł]	Produkt rozliczeniowy / katalog NFZ
Wizyta ambulatoryjna	40,00	„W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod: 5.30.00.0000011)” z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (zał. 4 (5a) do NFZ 25/2020/DSOZ)
Badanie tomografii komputerowej (TK)	320,00	„TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym (kod: 5.03.00.0000095)” z katalogu zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnnych (ASDK) (zał 1b do NFZ 182/2019/DSOZ)
Badanie rezonansu magnetycznego (MRI)	463,00	„MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego (kod: 5.03.00.0000076)” z katalogu zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnnych (ASDK) (zał 1b do NFZ 182/2019/DSOZ)
Hospitalizacja	2 523,58	„G18. Przewlekłe choroby wątroby bez pw (kod: 5.51.01.0007018)” z katalogu grup JGP (zał 1a do NFZ 97/2020/DSOZ) Wycena w oparciu o statystyki NFZ (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2019 r.)

Koszty miesięczne poszczególnych rodzajów świadczeń obliczono jako iloczyn odsetka pacjentów otrzymujących świadczenie, liczby jednostek świadczenia w ciągu miesiąca oraz kosztu jednostkowego świadczenia (zob. Tabela 33).

Tabela 33. Miesięczny koszt w stanach zdrowotnych.

Kategoria świadczeń	Rodzaj świadczenia	PFS – koszt / mies. [zł]	Progresja – koszt mies. [zł]
Wizyty ambulatoryjne	Onkolog	30,00	15,20
	Hepatolog	6,80	20,00
	Gastroenterolog	3,20	0,00
	Radiolog	3,20	0,00
Badania laboratoryjne	koszt zawarty w koszcie wizyt AOS	0,00	0,00
Badania obrazowe	TK (narządy trzewne)	77,09	91,10
	MRI (narządy trzewne)	42,78	64,82
Hospitalizacja	Hospitalizacja	185,74	484,53
Opieka po zakończeniu hospitalizacji	Wizyta ambulatoryjna	10,00	120,00
<b>Łącznie</b>		<b>358,80 zł</b>	<b>795,65 zł</b>

Biorąc pod uwagę, że monitorowanie leczenia ATEZO+BEWA i SORA jest realizowane w ramach świadczeń z zakresu programów lekowych (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje jednodniowe, ryczałt za diagnostykę), których koszty uwzględniono w modelu oddzielnie (zob. Rozdziały 4.11.2 i 4.11.3), koszt w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

stanie PFS w okresie leczenia w programie pomniejszono – celem uniknięcia podwójnego naliczania tych samych zasobów – o koszty diagnostyki i wizyt ambulatoryjnych. Koszty miesięczne w poszczególnych stanach przeliczono następnie na tygodniowy cykl modelu (zob. Tabela 34).

Tabela 34. Koszt stanów zdrowotnych w przeliczeniu na tygodniowy cykl modelu.

Stan zdrowotny	Koszt / tydzień [zł]
PFS w trakcie leczenia w programie (ATEZO+BEWA; SORA)	42,72 zł
PFS w trakcie leczenia objawowego (BSC)	82,52 zł
Progresja choroby	182,98 zł

Powyższe koszty naliczono modelu w każdym cyklu przebywania pacjentów w danym stanie.

#### 4.11.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentów zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Zakładając, że koszt opieki terminalnej w zaawansowanych nowotworach nie zależy istotnie od rodzaju nowotworu, oszacowanie kosztu opieki końca życia w analizie zaczerpnięto z ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER-2 (AE Kisqali 2017). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jednego pacjenta. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2018-2019 r. (105,3%), otrzymując wartość 13 303,33 zł (12 638,06 zł × 105,3%; zob. Tabela 35).

Tabela 35. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Kategoria	Koszt jednorazowy [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Koszt opieki w stanie terminalnym	13 303,33 zł	AE Kisqali 2017; koszt 12 638,06 zł z 2017 r., z aktualizacją o CPI w latach 2018-2019 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie 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 wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.1 (str. 87).

### 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 skojarzonego z bewacyzumabem we

wskazaniu raka wątrobowokomórkowego (Rozdział 3, str. 24). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 103).

### 5.3 Walidacja zewnętrzna

Wyniki analizy ekonomicznej zostały wyznaczone na drodze modelowania przeżycia obserwowanego w ramach badania rejestracyjnego (*IMbrave150*) z ekstrapolacją na horyzont dożywności. W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania:

- z opublikowanymi wynikami badania *IMbrave150*
- z opublikowanymi wynikami innych badań RCT dla sorafenibu, stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego
- z długookresowymi wynikami dostępnymi z badań obserwacyjnych i rejestrów.

#### Porównanie wyników modelowania z wynikami odnalezionymi w badaniu oceniającym skojarzenie atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib

W badaniu *IMbrave150* podano informacje dotyczące mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) dla grupy otrzymującej sorafenib oraz odsetki przeżyć 6-miesięcznych i 12-miesięcznych. Mediana OS dla chorych przyjmujących atezolizumab i bewacyzumab nie została osiągnięta. Wyniki przedstawione w próbie *IMbrave150* zestawiono z wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych.

Tabela 36. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu *IMbrave150*.

Punkt końcowy	ATEZO+BEWA		SORA	
	Wyniki badania <i>IMbrave150</i>	Model ekonomiczny	Wyniki badania <i>IMbrave150</i>	Model ekonomiczny
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	22,3	13,2 (10,4; NO)	13,3
6-mies. OS (95% CI) [%]	84,8 (80,9; 88,7)	85,0	72,2 (65,1; 79,4)	72,1
12-mies. OS (95% CI) [%]	67,2 (65,1; 73,1)	66,9	54,6 (45,2; 64,0)	54,2

NO – nie osiągnięto.

Mediana OS w ramieniu ATEZO+BEWA badania *IMbrave150* nie została osiągnięta, przez co porównanie z wynikiem otrzymanym w modelu ekonomicznym nie było możliwe. Odnośnie sorafenibu, mediana OS otrzymana w modelu jest zbliżona do tej uzyskanej w badaniu klinicznym – odpowiednio 13,3 i 13,2 miesiąca. Wysoką zgodność zaobserwowano również w projekcji 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia – różnice pomiędzy wynikami nie przekraczają jednego punktu procentowego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



### Porównanie wyników modelowania z wynikami odnalezionymi w badaniach oceniających sorafenib

Odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne oceniające sorafenib w porównaniu z placebo: *SHARP* (Llovet 2008, Bruix 2012) i *APT* (Asia-Pacific Trial; Cheng 2009, Cheng 2012) oraz jedno badanie będące analizą zbiorczą (*pooled analysis*) obu badań (Bruix 2017). Dodatkowo odnaleziono badanie RCT, w którym sorafenib stanowił grupę kontrolną wobec nowszego inhibitora kinaz białkowych – lenwatinibu (badanie *REFLECT*; główna publikacja Kudo 2018).

W badaniu *SHARP* podano informacje dotyczące mediany OS w całej populacji oraz w podgrupie chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS, z ang. *extrahepatic spread*) i bez EHS, a także odsetki przeżyć 12-miesięcznych w całej populacji. W badaniu *APT* przedstawiono natomiast mediany OS w całej populacji i odsetki przeżyć 6-miesięcznych. W dodatkowej publikacji do *APT* (Cheng 2012) odnaleziono dodatkowo wyniki w podgrupie pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym lub naciekaniem naczyń krwionośnych wątroby (MVI, z ang. *macrovascular invasion*). Wyniki w podgrupie pacjentów z EHS nie zostały odnalezione, dlatego zamieszczono dane dla podgrupy chorych z EHS i/lub MVI oraz dla podgrupy pacjentów bez EHS i/lub MVI. Ponadto w analizie zbiorczej autorzy podali mediany OS w podgrupie chorych z EHS.

Dodatkowo przedstawiono informacje z próby *REFLECT*, dotyczące mediany OS w populacji badania oraz w podgrupach pacjentów z EHS i/lub MVI oraz bez EHS i/lub MVI, którzy otrzymywali leczenie sorafenibem.

Dane z wymienionych badań zestawiono z wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych w ramieniu sorafenibu.

Tabela 37. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu.

Punkt końcowy	Badanie	SORA	
		Wyniki z odnalezionych badań	Model ekonomiczny
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	SHARP <sup>1</sup>	10,7 (9,4; 13,3)	13,3
	APT <sup>2</sup>	6,5 (5,56; 7,56)	
	REFLECT	12,3 (10,4; 13,9)	
12-mies. OS (95% CI) [%]	SHARP <sup>1</sup>	44	54,2
Mediana OS w podgrupie chorych z EHS [miesiące]	SHARP <sup>3</sup>	8,9	13,3
	Pooled RCT (SHARP i APT)	7,3*	
Mediana OS w podgrupie chorych bez EHS [miesiące]	SHARP <sup>3</sup>	14,1	13,3
	Pooled RCT (SHARP i APT)	13,8*	
Mediana OS (95% CI) w podgrupie chorych z EHS i/lub MVI [miesiące]	APT <sup>4</sup>	5,6 (4,8; 6,7)	13,3
	REFLECT	9,8	
Mediana OS (95% CI) w podgrupie chorych bez EHS i/lub MVI [miesiące]	APT <sup>4</sup>	14,3 (10,8; NO)	13,3
	REFLECT	18,0	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NO – nie osiągnięto;

EHS – rozsiew pozawątrobowy (z ang. *extrahepatic spread*);

MVI – nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby (z ang. *macrovascular invasion/macroscopic portal vein invasion*);

1 dane z publikacji *Llovet 2008*;

2 dane z publikacji *Cheng 2009*;

3 dane z publikacji *Bruix 2012*;

4 dane z publikacji *Cheng 2012*.

Mediana OS otrzymana w modelu w ramieniu komparatora jest porównywalna do uzyskanej w grupie sorafenibu w badaniach *REFLECT* i *SHARP*. W trzecim z odnalezionych RCT - badaniu *APT* – odsetki przeżyć były znacznie niższe niż w pozostałych badaniach oraz modelu ekonomicznym (około dwukrotnie niższa mediana OS). Autorzy badania *APT* tłumaczyli różnice pomiędzy wynikami badań *APT* i *SHARP* większym zaawansowaniem choroby i częstszym występowaniem niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak rozsiew pozawątrobowy i wysokie stężenie AFP, w populacji badania azjatyckiego (*Cheng 2009*). Przedstawione wyniki OS ze względu na rozsiew pozawątrobowy i naciekanie naczyń krwionośnych wątroby potwierdzają, że występowanie EHS i MVI wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów, wobec czego różnice w populacjach ITT badań klinicznych można częściowo wyjaśnić różnym rozkładem występowania ww. czynników w poszczególnych RCT.

## Porównanie długookresowych wyników modelowania z danymi z rejestrów

W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie 5-letnich i 10-letnich odsetków przeżycia pacjentów z HCC w modelu ekonomicznym oraz danych z rzeczywistej praktyki pochodzących z rejestrów amerykańskich:

- SEER: chorych na raka wątroby z przerzutami odległymi w momencie rozpoznania choroby (IV st. *de novo*) (<https://seer.cancer.gov/>)
- Flatiron: chorych na zaawansowanego HCC, stosujących immunoterapię PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab; n=345) oraz nie stosujących immunoterapii PD-1 (n=2 567) (*Uhlig 2020*)

Tabela 38. Porównanie długookresowych wyników modelu w grupie leczenia standardowego z danymi z rejestrów.

Punkt końcowy	Model ekonomiczny		Dane obserwacyjne – rejestr SEER Przerzuty odległe <sup>^</sup>	Dane obserwacyjne – rejestr Flatiron	
	ATEZO+BEWA	SoC		Immunoterapia PD-1	Bez immunoterapii
5-letni OS [%]	20,0%	7,8%	2,7%	24,8%	12,9%
10-letni OS [%]	7,8%	2,5%	1,8%	b.d.	b.d.

<sup>^</sup> w rejestrze SEER (z ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) podawano odsetki przeżyć w populacji chorych z rakiem wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, z przerzutami odległymi w momencie diagnozy.

Projekcje przeżycia w modelu ekonomicznym są wyższe w zestawieniu z odsetkami OS chorych z przerzutami odległymi w rejestrze SEER. Przyczyną tych różnic stanowi najprawdopodobniej większe zaawansowanie choroby w populacji rejestru w porównaniu z populacją docelową analizy ekonomicznej. Ocena w modelu została przeprowadzona dla populacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) i brakiem istotnych zaburzeń czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh). Z kolei populacja z przerzutami odległymi ujęta w SEER, to chorzy, u których wykryto obecność przerzutów w momencie rozpoznania nowotworu, tj. z bardziej niekorzystnym rokowaniem niż populacja docelowa obejmująca pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, niekoniecznie rozpoznany *de novo* (progresja choroby mogła nastąpić z wcześniejszego stadium). Ponadto w rejestrze SEER najprawdopodobniej uwzględniono pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B/C) i gorszym stanem sprawności, którzy nie kwalifikują się do leczenia systemowego. Różnice te pozwalają zakładać, że wyniki otrzymane w modelu ekonomicznym mogą być wyższe ze względu na stan pacjentów wpływający na ich lepsze rokowania w porównaniu do chorych ujętych w rejestrze SEER.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Porównanie wyników modelu z rejestrem Flatiron było możliwe maksymalnie w 5-letnim horyzoncie czasowym. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych nie otrzymujących immunoterapii były nieco wyższe niż uzyskane w ramieniu komparatora niniejszego modelu (13 vs 8%); brak szczegółowej charakterystyki chorych objętych rejestrem nie pozwala jednak na szczegółową ocenę przyczyn stwierdzonych różnic. Odsetki przeżycia u pacjentów objętych rejestrem Flatiron stosujących immunoterapię (25%) są porównywalne z uzyskanymi w modelu dla ocenianej interwencji ATEZO+BEWA (20%). Wyniki modelu są zatem spójne z rejestrem Flatiron pod względem wykazanego efektu netto immunoterapii (zwiększenie odsetka przeżyć po 5 latach o ok. 12 p.p.). Wyniki immunoterapii w rejestrze wskazują również, że uzyskane w modelu odsetki wieloletnich przeżyć są realistyczne i potwierdzają wcześniejsze hipotezy odnośnie długookresowej skuteczności tego rodzaju leczenia (*Chen 2013*).

## 6 Zestawienie parametrów modelu

### 6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
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
Struktura leczenia w ramieniu komparatora	Sorafenib – 39% (podgrupa bez rozsiewu pozawątrobowego; bez EHS)	Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, SORA jest rutynowo stosowany u chorych bez EHS (MZ 21/04/2021)
	BSC – 61% (podgrupa z rozsiewem pozawątrobowym; z EHS)	Odsetek chorych z/bez EHS na podst. charakterystyki populacji ITT badania <i>IMbrave150</i>
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej</b>		
Średni wiek	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Odsetek mężczyzn	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Średnia masa ciała	██████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Średni wzrost	██████████	Populacja ITT badania <i>IMbrave150</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Krzywa przeżycia wolnego od progresji- Krzywa PFS (ATEZO+BEWA)	Krzywa parametryczna (log-normalna) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)
Krzywa przeżycia wolnego od progresji- PFS (SORA/BSC)	Krzywa parametryczna (log-normalna) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię SORA, populacja ITT) Skuteczność BSC założono na poziomie SORA (założenie konserwatywne w oparciu o porównanie SORA vs BSC w podgrupie z EHS)
Krzywe przeżycia całkowitego- OS (ATEZO+BEWA; SORA)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 16 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (log-normalną) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)
Krzywa przeżycia całkowitego- OS (SORA/BSC)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 16 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (log-normalną) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię SORA, populacja ITT) Skuteczność BSC założono na poziomie SORA (założenie konserwatywne w oparciu o porównanie SORA vs BSC w podgrupie z EHS)
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (ATEZO)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 14 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (uogólniony model gamma) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (BEWA)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 14 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (uogólniony model gamma) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (SORA)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 12 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (log-normalną) Parametry rozkładu: ██████████	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię SORA, populacja ITT)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 12, str. 44)	ATEZO+BEWA, SORA: Badanie <i>IMbrave150</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		BSC: porównanie pośrednie ATEZO+BEWA vs BSC (AKL Tecentriq 2020)
Umieralność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 56, str. 115)	Trwanie życia w Polsce w 2019 r. (GUS 2020)
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby”	[REDAKOWANE]	Badanie <i>IMbrave150</i>
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	[REDAKOWANE]	Badanie <i>IMbrave150</i>
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszt atezolizumabu	[REDAKOWANE]	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: zgodnie z warunkami refundacji proponowanymi przez wnio- skodawcę
Koszt bewacyzumabu	[REDAKOWANE]	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: zgodnie z warunkami refundacji proponowanymi przez wnio- skodawcę
Koszt sorafenibu	2 210,32 zł / cykl (7-dn.)	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i za- pisami programu lekowego B.5 Cena jednostkowa: na podstawie przetar- gów z 2020 r. (zob. Tabela 55)
Koszty podania leków w programie leko- wym (ATEZO+BEWA)	486,72 zł, co 3 tygodnie	zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Koszty podania/wydania leków w progra- mie lekowym (SORA)	108,16 zł, co 4 tygodnie	zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (ATEZO+BEWA)	3 706,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w progra- mie B.5 (zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL)
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (SORA)	3 706,00 zł / rok	Zgodnie z obowiązującym ryczałtem w programie B.5 (zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL)
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 29, str. 65)	Źródła danych przedstawione w tabeli (Tabela 29, str. 65)
Koszt dalszego leczenia po progresji (ATEZO+BEWA; komparator)	0 zł	Zgodnie z aktualną praktyką w Polsce
Koszty stanów zdrowotnych – PFS (w trakcie leczenia w programie)	42,72 zł / tydzień	Zużycie zasobów na podst. TA189; koszty jednostkowe w oparciu o aktualne kata- logi NFZ (NFZ 25/2020/DSOZ, NFZ 182/2019/DSOZ, NFZ 97/2020/DSOZ) i Statystyki NFZ
Koszty stanów zdrowotnych – PFS (w trakcie leczenia objawowego)	82,52 zł / tydzień	
Koszty stanów zdrowotnych – progresja choroby	182,98 zł / tydzień	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowa-  
nego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli  
leczeni systemowo

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt opieki końca życia	13 303,33 zł	AE Kisqali 2017, zaktualizowane o CPI

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jedno- i dwukierunkowej wybrano dziewięć 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.

Tabela 40. 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 AOTMiT 2016
2	Horyzont czasowy analizy	20	10	30	Założenie własne
3	Użyteczność w stanie przed progresją	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. <i>IMbrave150</i>
4	Użyteczność w stanie po progresji	██████████	██████████	██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. <i>IMbrave150</i>
5	Masa ciała pacjentów	██████████	██████████	██████████	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie <i>IMbrave150</i> )
6	Koszty związane z podaniem leków	486,72 zł / 3 tyg. (ATEZO+BEWA) 108,16 zł / 4 tyg. (SORA)	243,36 zł / 3 tyg. (ATEZO+BEWA) 54,08 zł / 4 tyg. (SORA)	730,08 zł / 3 tyg. (ATEZO+BEWA) 162,24 zł / 4 tyg. (SORA)	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
7	Koszty tyg. stanów zdrowotnych – PFS	42,72 zł (aktywne leczenie) 82,52 zł (BSC)	21,36 zł (aktywne leczenie) 41,26 zł (BSC)	64,08 zł (aktywne leczenie) 123,78 zł (BSC)	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
8	Koszty tyg. stanów zdrowotnych – progresja choroby	182,98 zł	91,49 zł	274,47 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
9	Koszty opieki terminalnej	13 303,33 zł	6 651,67 zł	19 955,00 zł	Założenie własne (±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 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Korekta użyteczności ze względu na wiek	[REDACTED]	Z uwzględnieniem korekty (mnożniki użyteczności wyznaczone na podst. <i>Golicki 2017</i> )	Założenie własne
S.2	Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Kobayashi 2019</i> )	Zestaw użyteczności na podst. badania <i>IMbrave150</i>	PFS: 0,837 Progresja: 0,714	Na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności
S.3	Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (bez dodatkowej zmiennej wystąpienia AEs st. $\geq 3$ )	[REDACTED]	[REDACTED]	Na podstawie alternatywnego modelu użyteczności z badania <i>IMbrave150</i>
S.4	Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (z rozróżnieniem według czasu do zgonu)	[REDACTED]	[REDACTED]	Na podstawie alternatywnego modelu użyteczności z badania <i>IMbrave150</i>
S.5	Krzywa PFS (ATEZO+BEWA): model uogólniony gamma	model log-normalny	model uogólniony gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.6	Krzywa PFS (SORA): model uogólniony gamma	model log-normalny	model uogólniony gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.7	Krzywa OS (ATEZO+BEWA): estymator K-M + model uogólniony gamma	estymator K-M + model log-normalny	estymator K-M + model uogólniony gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.8	Krzywa OS (SORA): estymator K-M + model Weibulla	estymator K-M + model log-normalny	estymator K-M + model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia



Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.9	Krzywe TTOT (ATEZO; BEWA): estymator K-M + model uogólniony gamma	estymator K-M + model uogólniony gamma	estymator K-M + model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.10	Krzywe TTOT (SORA): estymator K-M + model log-normalny	estymator K-M + model log-normalny	estymator K-M + model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.11	Czas leczenia SORA: 9 miesięcy	estymator K-M + model uogólniony gamma (średnio 5,6 mies.)	9 miesięcy	Średni czas leczenia so-rafenibem w programie B.5, estymowany w oparciu o statystyki NFZ
S.12	Uwzględnienie kosztu dalszego leczenia po terapii sorafenibem	Nie uwzględniano kosztów dalszego leczenia systemowego	Koszt 3 cykli leczenia kabozantynibem: 41 398,06 zł (naliczany u [REDAKTOWANO])	Założenie własne wynikające z pozytywnej opinii AOTMiT odn. stosowania kabozantynibu w ramach RDTL
S.13	Możliwość kontynuacji leczenia po progresji	Ograniczony czasem do wystąpienia progresji	Bez ograniczenia czasem do wystąpienia progresji	W badaniu <i>IMbrave150</i> dopuszczano możliwość kontynuowania leczenia po progresji po spełnieniu odpowiednich kryteriów
S.14	Rzeczywiste dawki leków	Planowe dawki leków (bez uwzględnienia intensywności dawkowania)	Rzeczywiste dawki leków (z uwzględnieniem intensywności dawkowania z badania)	Na podstawie RDI dla poszczególnych substancji czynnych z badania <i>IMbrave150</i>
S.15	Udział SORA w ramieniu komparatora	39%	[REDAKTOWANO]	Odsetek przyjęty w <i>BIA Tecentriq 2021</i> , oszacowany w warunkach rzeczywistej praktyki w Polsce (badanie <i>IQvia 2020a</i> , <i>IQvia 2020b</i> )

### 6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

Tabela 42. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Parametry krzywej parametrycznej (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Parametry krzywej parametrycznej (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywej parametrycznej (TTOT)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Koszty podania leku i monitorowania leczenia w programie / cykl 21-dn. (ATEZO+BEWA)	Normalny	Mean = 699,80	SE = 69,98
Koszty podania leku i monitorowania leczenia w programie / cykl 28-dn. (SORA)	Normalny	Mean = 392,26	SE = 39,23
Koszty tyg. stanów zdrowotnych – PFS (aktywne leczenie)	Normalny	Mean = 42,72	SE = 4,27
Koszty tyg. stanów zdrowotnych – PFS (BSC)	Normalny	Mean = 82,52	SE = 8,25
Koszty tyg. stanów zdrowotnych – progresja choroby	Normalny	Mean = 182,98	SE = 18,30
Koszty opieki terminalnej	Normalny	Mean = 13 303,33	SE = 1 330,33
Koszty jednostkowych zdarzeń niepożądanych	Log-normalny	Rozkłady dla poszczególnych AEs załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Liczba zdarzeń niepożądanych	Log-normalny	Rozkłady dla poszczególnych AEs załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”- ATEZO+BEWA	Beta	██████████	██████████
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”- SORA/BSC	Beta	██████████	██████████
Użyteczność w stanie zdrowia „Po progresji”	Beta	██████████	██████████

Wielowymiarowe rozkłady parametrów krzywych przeżycia wraz z macierzami wariancji-kowariancji wyznaczono w ramach procedury dopasowania krzywych parametrycznych (w programie SAS). Rozkład użyteczności stanów zdrowia pochodzi z modelu regresji użyteczności opartym na indywidualnych danych pacjentów z badania *IMbrave150*. 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 produktów Tecentriq i Avastin.

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

### 7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia zaawansowanego HCC, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 43).

Tabela 43. Zestawienie oszacowań średnich kosztów uzyskanych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt [zł] ATEZO+BEWA	Koszt [zł] SoC (SORA/BSC)	Różnica [zł] (ATEZO+BEWA vs SoC)
Koszt atezolizumabu (z uwzględnieniem RSS)	██████	█	██████
Koszt atezolizumabu (bez uwzględnienia RSS)	██████	█	██████
Koszt bewacyzumabu (z uwzględnieniem RSS)	██	█	██
Koszt bewacyzumabu (bez uwzględnienia RSS)	██████	█	██████
Koszt sorafenibu	0	20 244	-20 244
Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania w programie	10 546	959	9 588
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	283	168	115
Koszty dalszego leczenia systemowego	0	0	0
Koszty stanów zdrowia	19 784	12 284	7 500
Koszty opieki końca życia	11 368	12 227	-859
<b>Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)</b>	██████	██████	██████
<b>Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)</b>	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wydatki inkrementalne, wynoszące średnio [REDAKTED] są w znaczącej części generowane przez koszty refundacji leków biologicznych, odpowiadające za [REDAKTED] w wariacie bez RSS) całkowitych kosztów w ramieniu ATEZO+BEWA w horyzoncie dożywotnym.

Kolejna Tabela 44 przedstawia zestawienie dyskontowanych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 44. Zestawienie oszacowań średnich efektów zdrowotnych uzyskanych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	ATEZO+BEWA	SoC (SORA/BSC)	Różnica (ATEZO+BEWA vs SoC)
Średni czas przeżycia całkowitego, w tym:	2,96	1,67	1,28
Średni czas przeżycia wolnego od progresji:	1,03	0,54	0,49
Średni czas przeżycia po progresji	1,93	1,14	0,79
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	2,15	1,20	0,95

Zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem zamiast standardu leczenia pierwszej linii zaawansowanego HCC w Polsce (sorafenib lub BSC) prowadzi do uzyskania 1,28 dodatkowych lat życia oraz 0,95 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego).

## 7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

### 7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 45 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności strategii ATEZO+BEWA względem standardowego leczenia zaawansowanego HCC w Polsce (SoC – sorafenib u chorych bez obecności rozszewu pozawątrobowego i postępowanie wyłącznie objawowe u chorych z EHS) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów Tecentriq i Avastin.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ATEZO+BEWA vs. SoC)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
ATEZO+BEWA	[REDAKTED]	2,150	[REDAKTED]	0,947	[REDAKTED]
SoC (SORA/BSC)	45 882	1,202	-	-	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Zastąpienie standardowego leczenia pierwszej linii zaawansowanego HCC (SORA/BSC) immunoterapią z wykorzystaniem atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości średnio [REDACTED] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny strategii ATEZO+BEWA względem chemioterapii wynosi średnio 0,947 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 44).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu schematu ATEZO+BEWA zamiast postępowania standardowego (SORA/BSC) oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 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 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ATEZO+BEWA vs. SoC)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
ATEZO+BEWA	[REDACTED]	2,150	[REDACTED]	0,947	[REDACTED]
SoC (SORA/BSC)	45 882	1,202	-	-	-

Zastąpienie standardowego leczenia pierwszej linii zaawansowanego HCC przez strategię ATEZO+BEWA wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny strategii ATEZO+BEWA względem komparatora wynosi 0,947 QALY.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu schematu ATEZO+BEWA zamiast postępowania standardowego (SORA/BSC) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

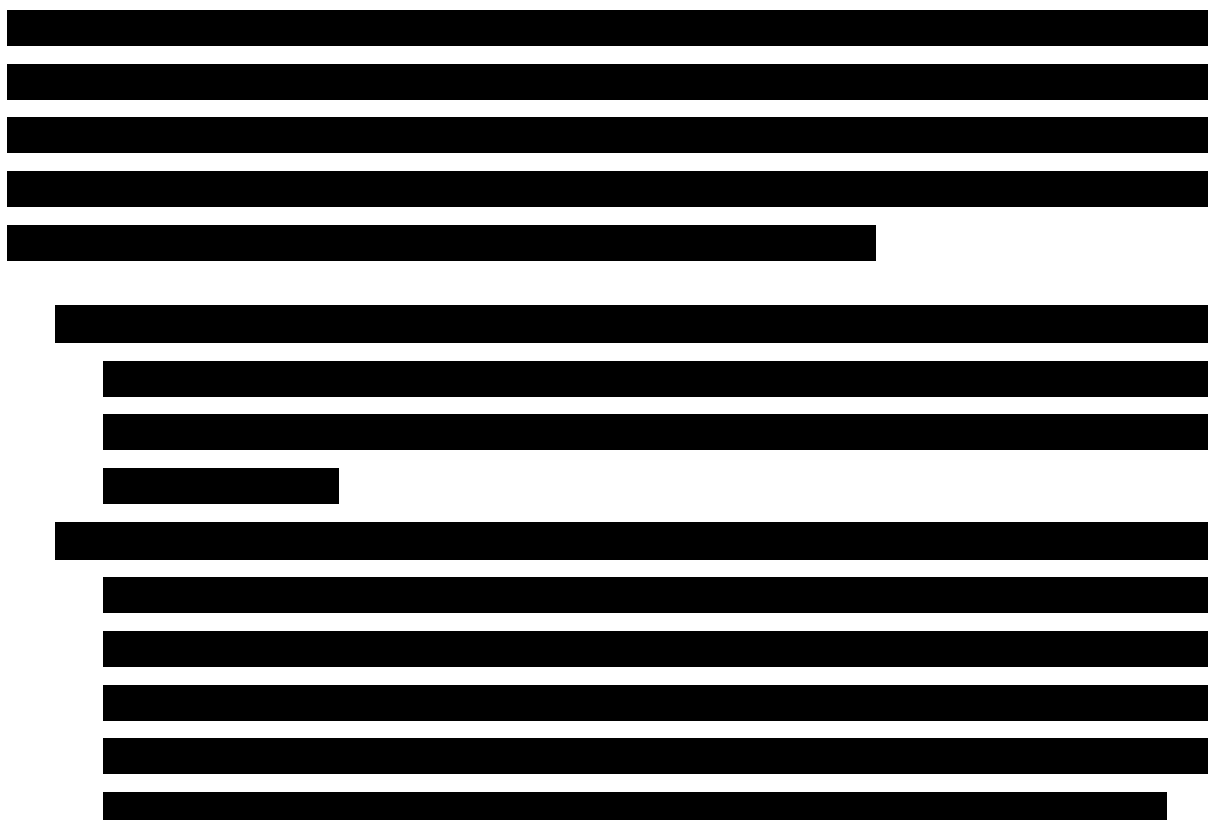
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym ceny efektywne produktów Tecentriq i Avastin.

### 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 produktów leczniczych Tecentriq 1200 mg, Avastin 100 mg i Avastin 400 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

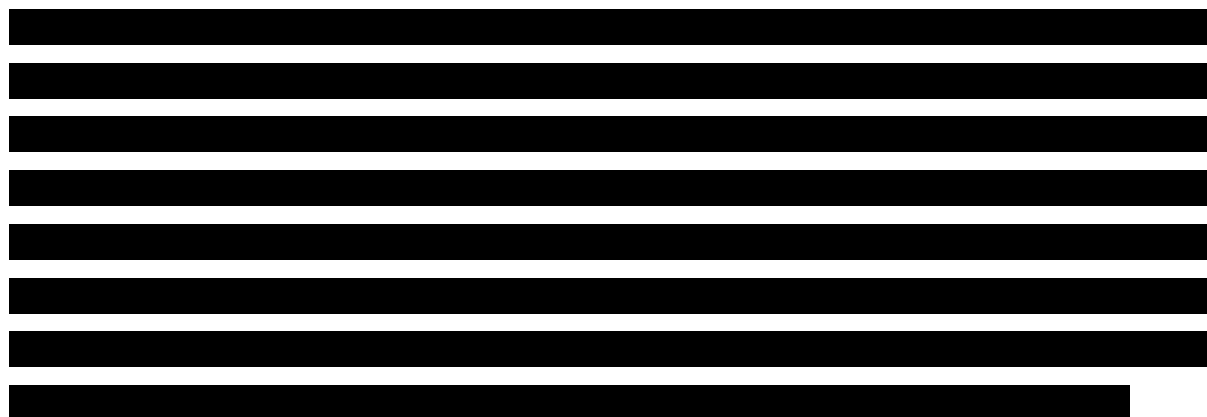


Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktów Tecentriq 1200 mg, Avastin 100 mg i Avastin 400 mg, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Produkt leczniczy	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena brutto [zł] <sup>1)</sup>
<b>z RSS</b>		
Tecentriq, 1200 mg	██████	██████
Avastin, 100 mg	█	█
Avastin, 400 mg	█	█
<b>bez RSS</b>		
Tecentriq, 1200 mg	██████	██████
Avastin, 100 mg	████	████
Avastin, 400 mg	████	████

<sup>1)</sup> 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.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

## 8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 79).

### 8.1.1 Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości

#### 8.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (zob. Tabela 48).

Tabela 48. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).

Wariant	Koszt ATEZO+BEWA [zł]	w tym koszt Tecentriq [zł]	w tym koszt Avastin [zł]	Koszt SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (ATEZO+BEWA)	QALY (SoC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 100 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 400 mg [zł]	
Podstawowy	██████	██████	██	45 882	██████	2,150	1,202	0,947	██████		██████			
Warianty analizy wrażliwości														
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	██████	██████	██	49 591	██████	2,466	1,321	1,145	██████	██	██████		
	max	██████	██████	██	45 882	██████	2,042	1,161	0,881	██████	██	██████		
Horyzont czasowy analizy	min	██████	██████	██	45 115	██████	1,956	1,145	0,811	██████	██	██████		
	max	██████	██████	██	46 005	██████	2,191	1,213	0,978	██████	██	██████		
	min	██████	██████	██	45 882	██████	2,127	1,186	0,941	██████	██	██████		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo





Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych oraz horyzontu czasowego analizy. [REDACTED]

### 8.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).

Wariant	Koszt ATEZO+BEWA [zł]	w tym koszt Te-centriq [zł]	w tym koszt Avastin [zł]	Koszt SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (ATEZO+BEWA)	QALY (SoC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Te-centriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 100 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 400 mg [zł]
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	45 882	[REDACTED]	2,150	1,202	0,947	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Warianty analizy wrażliwości													
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	49 591	[REDACTED]	2,466	1,321	1,145	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	45 882	[REDACTED]	2,042	1,161	0,881	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy analizy	min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	45 115	[REDACTED]	1,956	1,145	0,811	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	46 005	[REDACTED]	2,191	1,213	0,978	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	45 882	[REDACTED]	2,127	1,186	0,941	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



## 8.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

### 8.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 50.

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).

Wariant	Koszt ATEZO+BEWA [zł]	w tym koszt Te-centriq [zł]	w tym koszt Avastin [zł]	Koszt SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (ATEZO+BEWA)	QALY (SoC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Te-centriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 100 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 400 mg [zł]
Podstawowy	■	■	■	45 882	■	2,150	1,202	0,947	■	■	■	■	■
Warianty analizy wrażliwości													
Korekta użyteczności ze względu na wiek	■	■	■	45 882	■	2,100	1,184	0,915	■	■	■	■	■
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie Kobayashi 2019)	■	■	■	45 882	■	2,238	1,262	0,977	■	■	■	■	■
Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (bez dodatkowej zmiennej wystąpienia AEs st. ≥3)	■	■	■	45 882	■	2,222	1,251	0,971	■	■	■	■	■
Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (z rozróżnieniem według czasu do zgonu)	■	■	■	45 882	■	1,765	1,137	0,629	■	■	■	■	■

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wariant	Koszt ATEZO+BEWA [zł]	w tym koszt Te-centriq [zł]	w tym koszt Avastin [zł]	Koszt SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (ATEZO+BEWA)	QALY (SoC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Te-centriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 100 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 400 mg [zł]
Krzywa PFS (ATEZO+BEWA): model uogólniony gamma	████	████	██	45 880	████	2,163	1,202	0,961	████	██	████	█	█
Krzywa PFS (SORA): model uogólniony gamma	████	████	██	46 160	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Krzywa OS (ATEZO+BEWA): estymator K-M + model uogólniony gamma	████	████	██	45 882	████	2,111	1,202	0,909	████	██	████	█	█
Krzywa OS (SORA): estymator K-M + model Weibulla	████	████	██	41 669	████	2,150	0,832	1,317	████	██	████	█	█
Krzywe TTOT (ATEZO; BEWA): estymator K-M + model Weibulla	████	████	██	45 871	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Krzywe TTOT (SORA): estymator K-M + model Weibulla	████	████	██	44 573	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Czas leczenia SORA: 9 miesięcy	████	████	██	58 839	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Uwzględnienie kosztu dalszego leczenia po terapii sorafenibem	████	████	██	50 001	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Możliwość kontynuacji leczenia po progresji	████	████	██	48 023	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Rzeczywiste dawki leków	████	████	██	42 603	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█
Udział SORA w ramieniu komparatora na podstawie badania rynkowego w Polsce	████	████	██	67 189	████	2,150	1,202	0,947	████	██	████	█	█

## Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

---

W każdym wariancie AW zastosowanie schematu ATEZO+BEWA pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od standardowego postępowania (SORA / BSC). W [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 8.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 51.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).

Wariant	Koszt ATEZO+BEWA [zł]	w tym koszt Te-centriq [zł]	w tym koszt Avastin [zł]	Koszt SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (ATEZO+BEWA)	QALY (SoC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Te-centriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 100 mg [zł]	Progowa CZN Avastin 400 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	██████	45 882	██████	2,150	1,202	0,947	██████	█	██████	██████	██████
Warianty analizy wrażliwości													
Korekta użyteczności ze względu na wiek	██████	██████	██████	45 882	██████	2,100	1,184	0,915	██████	█	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie Kobayashi 2019)	██████	██████	██████	45 882	██████	2,238	1,262	0,977	██████	█	██████	██████	██████
Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (bez dodatkowej zmiennej wystąpienia AEs st. ≥3)	██████	██████	██████	45 882	██████	2,222	1,251	0,971	██████	█	██████	██████	██████
Alternatywny model użyteczności z badania <i>IMbrave150</i> (z rozróżnieniem według czasu do zgonu)	██████	██████	██████	45 882	██████	1,765	1,137	0,629	██████	█	██████	██████	██████
Krzywa PFS (ATEZO+BEWA): model uogólniony gamma	██████	██████	██████	45 880	██████	2,163	1,202	0,961	██████	█	██████	██████	██████
Krzywa PFS (SORA): model uogólniony gamma	██████	██████	██████	46 160	██████	2,150	1,202	0,947	██████	█	██████	██████	██████
Krzywa OS (ATEZO+BEWA): estymator K-M + model uogólniony gamma	██████	██████	██████	45 882	██████	2,111	1,202	0,909	██████	█	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo





## 8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 81). Opisane 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 produktów Tecentriq i Avastin.

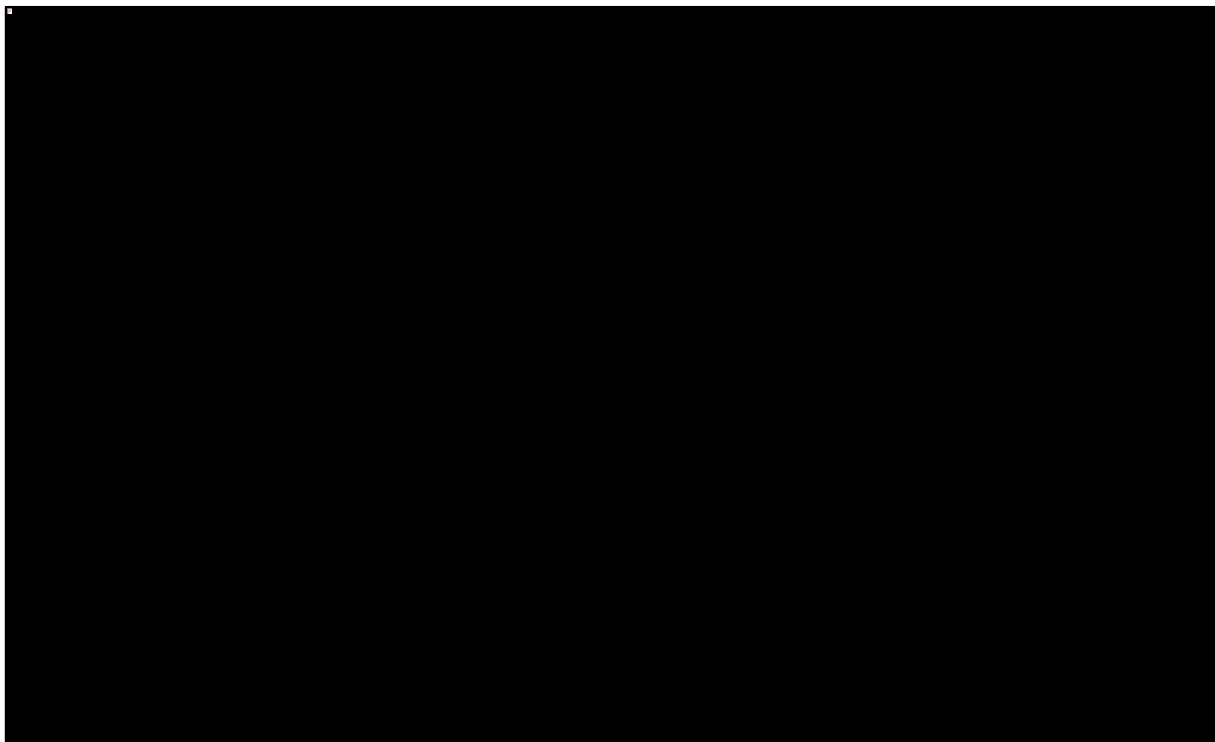
Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	ATEZO+BEWA	SoC (SORA/BSC)	Inkrementalne: ATEZO+BEWA vs SoC
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	████████████████████	45 630 (41 138; 50 795)	████████████████████
QALY: Średnia (95% CI)	2,14 (1,667; 2,656)	1,198 (0,959; 1,466)	0,942 (0,386; 1,510)
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyniku analizy podstawowej ██████████

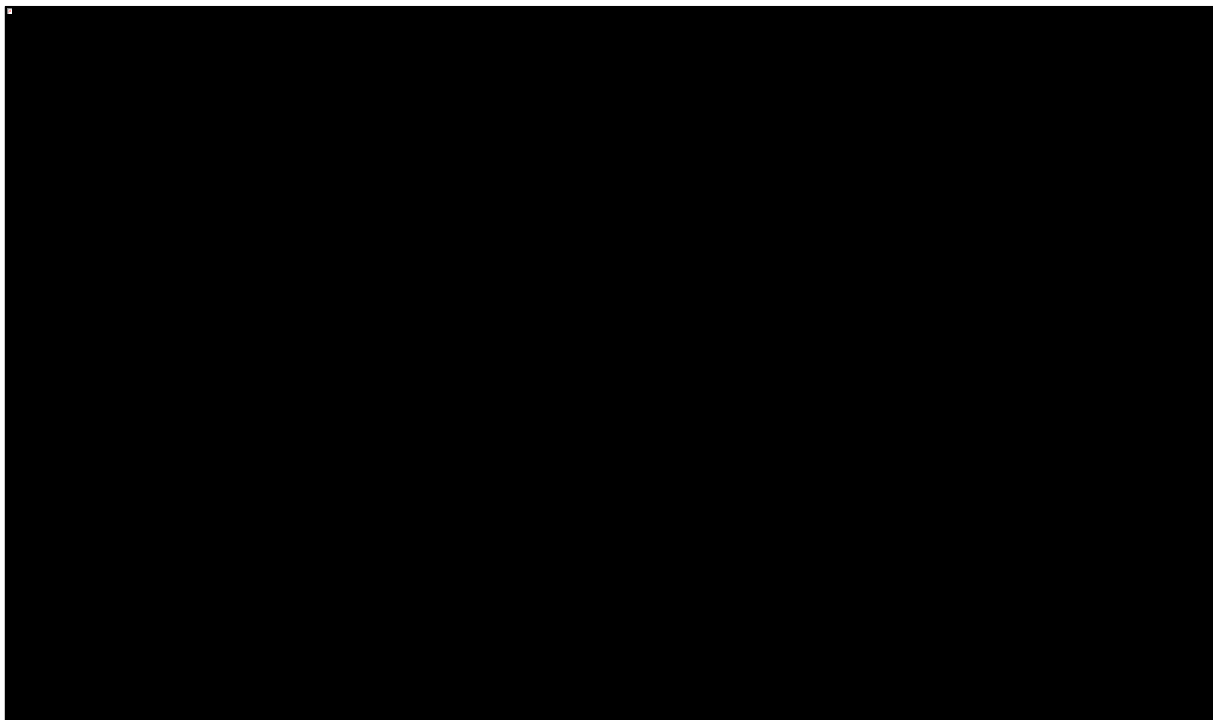
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (ATEZO+BEWA) a komparatorem (SoC; Wykres 8). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem ATEZO i BEWA.

Wykres 8. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+BEWA vs SoC (SORA/BSC) (z uwzględnieniem RSS).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 9), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem komparatora, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L HCC (z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu bewacyzumabem jest strategią kosztowo-efektywną względem standardowego leczenia HCC z prawdopodobieństwem ■■■■, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

### 8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów Tecentriq i Avastin.

Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

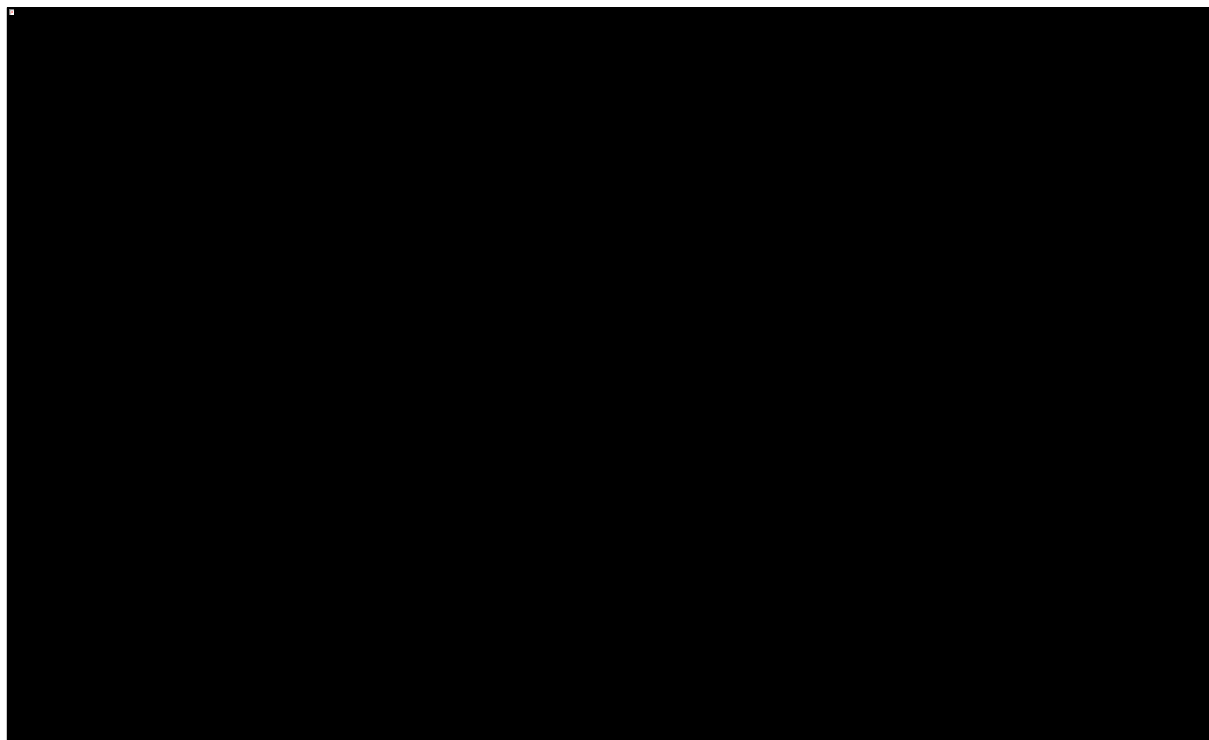
Kategoria	ATEZO+BEWA	SoC (SORA/BSC)	Inkrementalne: ATEZO+BEWA vs SoC
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	■■■■■	45 596 (41 106; 50 358)	■■■■■
QALY: Średnia (95% CI)	2,157 (1,669; 2,654)	1,196 (0,956; 1,459)	0,96 (0,405; 1,488)
ICUR [zł/QALY]	-	-	■■■■■

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

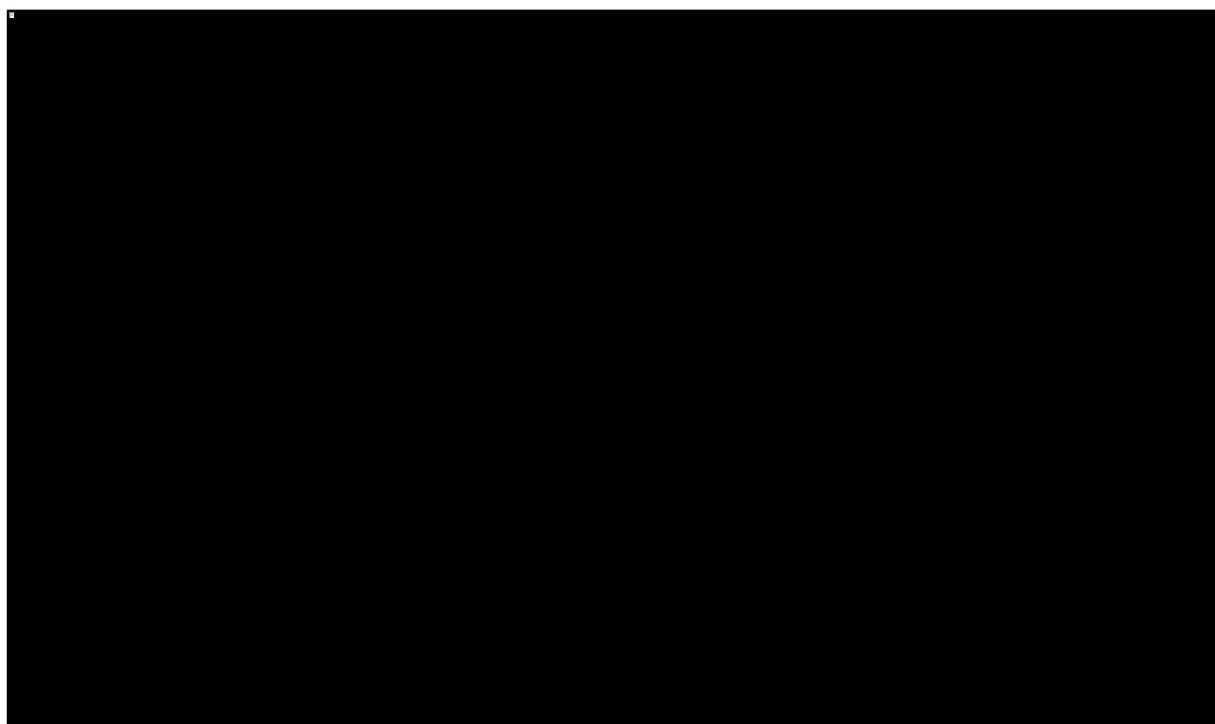
Podobnie jak w wariancie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (Wykres 10).

Wykres 10. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+BEWA vs SoC (SORA/BSC) (bez uwzględnienia RSS).



Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem komparatora, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY), przedstawia Wykres 11.

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L HCC (bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu bewacyzumabem jest strategią kosztowo-efektywną względem standardowego leczenia HCC z prawdopodobieństwem [czarna kropka] bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

## 9 Ograniczenia analizy

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

### Brak porównania w podgrupach ze względu na EHS

Aktualnie w warunkach polskich, aktywne leczenie pierwszej linii (w programie leczenia sorafenibem) jest dostępne jedynie dla podgrupy chorych bez obecności rozsiewu pozawątrobowego (bez EHS), w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

związku z czym dodatkowe przeprowadzenie oceny opłacalności schematu ATEZO+BEWA w podgrupach ze względu na EHS względem pojedynczych komparatorów dałaby pełniejszy obraz efektywności kosztów ocenianej interwencji, użyteczny np. na potrzeby ewentualnego zawężenia populacji refundacyjnej. Kluczowe parametry modelu ekonomicznego: krzywe OS, PFS, czasu leczenia oraz oszacowania użyteczności nie były jednak dostępne ze względu na status rozsiewu pozawątrobowego, a ponieważ występowanie EHS jest istotnym czynnikiem rokowniczym w zaawansowanym HCC jak również czynnikiem predykcyjnym dla skuteczności (i czasu trwania) leczenia sorafenibem, dane z populacji ITT – choć reprezentatywne dla populacji docelowej ogółem – nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych w podgrupach z obecnością i nieobecnością rozsiewu poza wątrobę. W związku z powyższym nie przeprowadzono oddzielnego porównania ATEZO+BEWA z pojedynczymi komparatorami. Fakt ten stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak należy podkreślić, że wnioskowane wskazania refundacyjne dla ATEZO+BEWA obejmują obie podgrupy (z i bez EHS), z związku z powyższym populacja oceniona w analizie (zgodna z populacją ITT badania rejestracyjnego) jest spójna z populacją docelową. Przeprowadzona analiza spełnia zatem wymogi oceny ekonomicznej w całym zakresie wnioskowanych wskazań, przy czym należy mieć na uwadze, że wyników tych nie można bezpośrednio przełożyć na poszczególne podgrupy z/bez EHS.

### Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia objawowego

W modelu przyjęto upraszczający sposób naliczania częstości AEs w ramieniu BSC, zakładając stałą wartość ryzyka względnego wystąpienia AE st.  $\geq 3$  dla ATEZO+BEWA vs BSC bez względu na rodzaj zdarzenia niepożądanego. Wartość ryzyka względnego (RR=1,44) pochodzi z porównania pośredniego dla oceny wystąpienia jakichkolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia (AKL *Tecentriq 2020*), a zatem reprezentuje uśredniony wzrost ryzyka AEs ogółem, jednak może nie odzwierciedlać wpływu aktywnego leczenia na poszczególne rodzaje zdarzeń. Ze względu jednak na znikomy udział kosztów zdarzeń niepożądanych w całkowitym koszcie ocenianej interwencji, poczynione założenie nie powinno 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 porównywanymi interwencjami: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego; koszty opieki w stanie terminalnym

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

(w okresie poprzedzającym zgon). W analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz odnalezionych danych dotyczących zużycia zasobów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności, co wynika z przyjętych źródeł danych: przykładowo, zużycie zasobów w stanach zdrowotnych oszacowano w oparciu o dane brytyjskie wykorzystane w analizach ocenianych przez NICE dla sorafenibu i lenwatinibu we wskazaniu 1. linii leczenia HCC, a koszty opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy dotyczącej innego rodzaju zaawansowanego nowotworu. 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 w celu oceny efektywności kosztów zastosowania immunoterapii atezolizumabem skojarzonej z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego. 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 (*MZ 02/04/2012*).

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 z bewacyzumabem (schemat ATEZO+BEWA). Komparatorem dla ATEZO+BEWA w rejestracyjnym badaniu III fazy *IM-brave150* była monoterapia z zastosowaniem sorafenibu, pierwszego leku z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanego standardowo w leczeniu systemowym HCC. Ze względu na istniejące ograniczenia refundacyjne sorafenibu w warunkach programu lekowego w Polsce, właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji w analizie ekonomicznej była strategia polegająca na zastosowaniu sorafenibu u chorych bez rozsiewu pozawątrobowego (bez EHS) oraz leczenia wyłącznie objawowego u

chorych z przerzutami poza wątrobę (z EHS). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oddzielnych porównań względem pojedynczych komparatorów w wymienionych podgrupach, wynik analizy reprezentuje łączną efektywność kosztów ocenianej interwencji w populacji docelowej, bez rozróżnienia na obecność rozsiewu pozawątrobowego (kwestię tę poruszono szerzej m.in. w ograniczeniach analizy; zob. Rozdział 0).

Z opisanych powyżej powodów, skuteczność komparatora przyjęto na poziomie skuteczności sorafenibu w badaniu *IMbrave150*. Biorąc pod uwagę, że w warunkach polskich strategia komparatora obejmuje mieszankę aktywnej terapii sorafenibem (pacjenci bez rozsiewu pozawątrobowego) i leczenia wyłącznie objawowego (pacjenci z EHS), zastosowane podejście jest równoważne założeniu braku istotnej skuteczności sorafenibu względem BSC w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym. Założenie to należy uznać za mocno konserwatywne, gdyż pomimo braku wykazania istotnego statystycznie wpływu SORA na OS w tej grupie chorych w osiowych badaniach RCT III fazy (*SHARP* i *ACT*), sorafenib wydłużał istotnie czas do progresji względem leczenia objawowego. Podobnie, przyjęcie czasu trwania leczenia sorafenibem na poziomie z populacji łącznej mogło prowadzić do niedoszacowania kosztu komparatora, gdyż wskutek wyższej skuteczności sorafenibu oraz ogólnie lepszego rokowania w podgrupie bez obecności EHS, czas leczenia sorafenibem w podgrupie objętej refundacją w Polsce jest najprawdopodobniej dłuższy (co potwierdziła analiza danych sprawozdawczych dostępnych w Statystykach NFZ). Ponadto, założenie w analizie podstawowej odsetka pacjentów bez EHS za poziomie 39% z badania *IMbrave150* jest równoznaczne z naliczaniem kosztu sorafenibu jedynie u niespełna 40% chorych w ramieniu komparatora.

[Redacted text block]

W związku z powyższymi, korzystnymi dla komparatora założeniami dotyczącymi zużycia i skuteczności sorafenibu, wyniki analizy podstawowej należy traktować jako konserwatywne oszacowanie opłacalności ocenianej technologii.



Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS. [REDACTED]

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”. Struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów, a przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka wątrobowokomórkowego.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.

W analizie kosztów uwzględniono najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia zaawansowanych nowotworów: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty postępowania objawowego i opieki terminalnej. W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów aktywnego leczenia po progresji choroby, co wynika z ograniczeń w dostępie do tego leczenia w Polsce. Niemniej jednak, założenie to można uznać za konserwatywne, gdyż w badaniu *IMbrave150* istotnie wyższy odsetek pacjentów otrzymał dalsze leczenie w ramieniu komparatora. Ponadto, naliczenie wysokich kosztów leczenia drugiej linii w ramieniu komparatora byłoby uzasadnione niedawno wydaną pozytywną opinią AOTMiT dotyczącą stosowania kabozantynibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) u chorych leczonych uprzednio sorafenibem (AOTMiT 21/2020) i w efekcie wprowadzaniem od 1 maja 2021 r. kabozantynibu do programu lekowego B.5 (MZ 21/04/2021).

W analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

[REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE]

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu - w każdym wariancie AW zastosowanie schematu ATEZO+BEWA pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od standardowego postępowania (SORA / BSC).

W jedno-i dwukierunkowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS, [REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE]. Długookresowe dane z rejestru SEER odnalezione w ramach walidacji zewnętrznej (zob. Rozdział 5.3) wskazują jednak, że niewielki odsetek pacjentów z HCC, nawet z grupy o niekorzystnym rokowaniu (z obecnością przerzutów odległych w momencie diagnozy) dożywa 10 lat; ponadto, wydaje się realistyczne, że przy charakterystycznym dla immunoterapii utrzymywaniu się długookresowej skuteczności, w ramieniu ATEZO+BEWA wystąpi dalsza poprawa długookresowego przeżycia całkowitego względem obecnego standardu leczenia (*Chen 2013*). W związku z powyższym, horyzont 10-letni może być niewystarczający dla uchwycenia dożywotnych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych interwencji.

[REDAKCYJNE] zaobserwowano w wariancie bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników. Redukcja ICUR w tym wariancie wynika z faktu, że wysokie koszty leczenia ATEZO+BEWA są ponoszone w pierwszych latach modelu (a zatem są mało wrażliwe na dyskontowanie), podczas gdy efekt wynikający z wydłużenia przeżycia całkowitego jest naliczany dożywotnio.

W większości wariantów scenariuszowej AW z uwzględnieniem RSS, koszt dodatkowego QALY [REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE] zaobserwowano w alternatywnym wariancie modelowania użyteczności, w którym wartości EQ-5D uzależniono od statusu leczenia oraz czasu do zgonu. Ze względu na dużą liczbę zdefiniowanych kategorii (łącznie 8) oraz niewielką liczbę obserwacji w stanach z krótszym czasem do zgonu, oszacowania dla niektórych stanów modelu mogą być mało wiarygodne. Ponadto rozróżnienie użyteczności ze względu na status leczenia a nie status progresji utrudnia implementację ww. wariantu w warunkach polskich, w których komparator stanowi mieszanekę leczenia aktywnego (so-rafenibu) i postępowania wyłącznie objawowego. Z tego względu jako bardziej adekwatne należy traktować warianty użyteczności ze stanami zdrowia zależnymi od statusu progresji choroby. W obu testowanych wariantach AW z zestawami użyteczności zależnymi od progresji (alternatywny model oparty

na *IMbrave150* oraz użyteczności z badania *REFLECT*), wartość ICUR była [REDACTED]. Z kolei uwzględnienie dodatkowej redukcji użyteczności związanej z wiekiem prowadziło [REDACTED]

Wpływ założenia alternatywnych modeli PFS [REDACTED] w wariacie z ekstrapolacją czasu leczenia ATEZO i BEWA z użyciem modelu Weibulla. Z kolei założenie średniego czasu leczenia sorafenibem na poziomie 9 mies. oszacowanym w oparciu o dane DGL z programu lekowego B.5, [REDACTED]

Przyjęcie modelu uogólnionego gamma przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji prowadziło do [REDACTED], natomiast w przypadku przyjęcia drugiej najlepiej dopasowanej krzywej OS dla komparatora (Weibulla), ICUR [REDACTED] przy założeniu wyższego udziału sorafenibu w ramieniu komparatora zgodnie z estymacją opartą na polskim badaniu rynkowym (*IQvia 2020a*, *IQvia 202b*).

W analizie podstawowej nie uwzględniono konserwatywnie kosztów dalszego aktywnego po wystąpieniu progresji choroby. W wariacie AW, zakładającym stosowanie w ramach RDTL kabozantynibu u części pacjentów po terapii sorafenibem, koszt za dodatkowe QALY [REDACTED]

Przyjęcie w analizie podstawowej planowych dawek leków [REDACTED] w wariacie uwzględniającym intensywność dawkowania leków w badaniu *IMbrave150*, tj. ewentualne redukcje dawek i czasowe przerwy w stosowaniu leków, ICUR [REDACTED]

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną publikację przedstawiającą wyniki analizy kosztów-użyteczności ATEZO+BEWA względem sorafenibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego HCC w warunkach chińskich (*Hou 2020*). Ponadto, zidentyfikowano trzy raporty oceniane przez zagraniczne agencje – angielską (NICE), kanadyjską (CADTH) i australijską (PBAC) – zawierające również ocenę kosztów-użyteczności ATEZO+BEWA względem terapii

stanowiących dotychczasowy standard leczenia w poszczególnych krajach. Wyniki analiz przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 3.3 (Tabela 8). We wszystkich analizach komparatorem dla schematu ATEZO+BEWA było stosowanie sorafenibu, a dodatkowo w dwóch analizach (NICE, CADTH) innego inhibitora kinaz białkowych - lenwatinibu. Modelowanie długookresowych efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *IMbrave150*, w populacji ITT badania w horyzoncie czasowym od 10 (PBAC, CADTH) do 20 lat (NICE; horyzont zgodny z niniejszą analizą). Współczynnik ICUR względem sorafenibu wynosił od 22 tys. £/QALY (NICE) do 772 tys. \$/QALY (CADTH). W raportach ocenianych przez zagraniczne agencje nie przedstawiono informacji dotyczących wartości inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych, w związku z czym ocena przyczyn różnic w wynikach poszczególnych analiz oraz porównanie ich z niniejszą analizą jest trudne. Różnice w kosztach można tłumaczyć tym, że wyniki w analizie australijskiej opierają się na niejawnych cenach efektywnych ATEZO i BEWA (z RSS), natomiast w analizie kanadyjskich wykorzystano ceny rynkowe [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu *Hou 2020* inkrementalny efekt zdrowotny ATEZO+BEWA, obliczony na podstawie podanych kosztów całkowitych i wartości ICUR, wyniósł 0,8 QALY, [REDACTED]

[REDACTED] W żadnym z odnalezionych badań nie przeprowadzono porównania ATEZO+BEWA z leczeniem wyłącznie objawowym, co wynika z faktu, że w analizowanych krajach inhibitory kinaz białkowych stanowią standard leczenia pierwszej linii HCC niezależnie od występowania rozsiewu pozawątrobowego.

## 11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że atezolizumab stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne, jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od standardowego postępowania w warunkach polskich (zastosowanie sorafenibu u chorych bez rozsiewu pozawątrobowego i leczenia wyłącznie objawowego u chorych z EHS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla schematu ATEZO+BEWA w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Tecentriq prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w

postaci 0,947 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (w wariancie z RSS).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania użyteczności, dyskontowania oraz przeżycia całkowitego (OS). Oszacowane w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ocenianej interwencji w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]

Aktualnie w Polsce część chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego jest leczonych wyłącznie objawowo – refundacja w ramach programu lekowego sorafenibu jest ograniczona do podgrupy pacjentów bez rozsiewu pozawątrobowego. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba (*unmet need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii u chorych z HCC. Wprowadzenie programu lekowego z zastosowaniem schematu ATEZO+BEWA pozwoli na istotne wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego, jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 54. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

## 12.2 Ceny przetargowe sorafenibu

Tabela 55. Ceny przetargowe produktu Nexavar z 2020 r.

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto [zł]	cena brutto / jednostkę [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Postępowanie	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto [zł]	cena brutto / jednostkę [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
łącznie	-	-	[REDACTED]	opak. 112 tabl. powł. po 200 mg	[REDACTED]	8 841,28

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



## 12.3 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Abotaleb A. P-5 Economic burden of HCC and the need of innovative treatments. *Annals of Oncology*. 2020;31:S90. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.087

Dawkins J, Webster RM. The hepatocellular carcinoma market. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):13-14. doi:10.1038/nrd.2018.146

Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. *Journal of Hepatology*. 2019;70(6):1262-1277. doi:10.1016/j.jhep.2019.01.028

Yang† X, Wang† D, Lin J, Yang X, Zhao H. Atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):e412

Brak poszukiwanych punktów końcowych; Autorzy w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiają wyniki porównania terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem z najlepszą opieką medyczną w ocenie wpływu na jakość życia pacjentów z obciążeniem chorobami (czynnikami ryzyka) powiązanych z HCC

Brak poszukiwanych wyników; w publikacji wtórnej autorzy przedstawili ogólne informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych grup inhibitorów stosowanych w leczeniu HCC w poszczególnych krajach, brak szczegółowych danych dla poszukiwanej interwencji

Brak poszukiwanych wyników; autorzy badania wtórnego dokonali oceny efektywności terapii stosowanych w HCC, zestawiając wyniki z badań RCT; do oceny nie włączono badań oceniających atezolizumab

Brak poszukiwanych punktów końcowych; Autorzy prezentują swój komentarz w odniesieniu do badań oceniających efektywność skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w leczeniu HCC: *GO30140* oraz *IMbrave150*; brak informacji dotyczących analizy ekonomicznej

## 12.4 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

34. Deutscher Krebskongress informativ. innovativ. integrativ. Optimale Versorgung für alle. Berlin, 19.-22. Februar 2020: Abstracts. *Oncol Res Treat*. 2020;43(Suppl. 1):1-265. doi:10.1159/000506491

Abou-Alfa GK, Cheng A-L, Meyer T, El-Khoueiry AB, Ikeda M, Chun HG, Furuse J, Knox JJ, Okusaka T, Ping J, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Phase 3 randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) versus placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL; NCT01908426). *J Clin Oncol* 2015; 33(3)

Abou-Alfa GK, Cheng A-L, Meyer T, El-Khoueiry AB, Ikeda M, Geun Chun H, Faivre SJ, Furuse J, Knox JJ, Okusaka T, Ping J, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Phase 3 randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) versus placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL; NCT01908426). *J Clin Oncol* 2014; 32(15)

Abou-Alfa GK, Mollon P, Meyer T, et al. Quality-adjusted life years assessment using cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CELESTIAL trial. *JCO*. 2019;37(4\_suppl):207-207. doi:10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.207

Gastrointestinal Cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(S2):32-45. doi:10.1111/jgh.14797

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiono wyniki oceny długości życia chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych kabozatynibem w porównaniu do placebo (dodatkowa analiza do próby klinicznej *CELESTIAL*); wspomniano o ocenie przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak w abstrakcie nie przedstawiono wyników tej oceny

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiają wyniki porównania efektywności kabozatynibu i placebo w leczeniu pacjentów z HCC, otrzymujących wcześniej terapię sorafenibem; wspomniano o ocenie jakości życia chorych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak wyniki nie zostały zamieszczone w abstrakcie

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiają wyniki porównania efektywności kabozatynibu i placebo w leczeniu pacjentów z HCC, otrzymujących wcześniej terapię sorafenibem; wspomniano o ocenie jakości życia chorych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak wyniki nie zostały zamieszczone w abstrakcie

Brak poszukiwanych wartości użyteczności autorzy abstraktu przedstawili wyniki QALY dla chorych z próby klinicznej *CELESTIAL*, gdzie oceniano skuteczność leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego; wspomniano o ocenie użyteczności zdrowotnej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak w abstrakcie nie przedstawiono wyników tej oceny; autorzy nie podali również dokładnego opisu sposobu przeliczania QALY

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiono wyniki oceny długości życia chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych

Huang J, Zhu J, Huang H, et al. Health Utility Score and Disability Weights of Liver Cancer and Related Diseases in China: A Systematic Review. *Value in Health*. 2018;21:S18. doi:10.1016/j.jval.2018.07.141

Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33:77

Li L, Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. *WJH*. 2017;9(20):867. doi:10.4254/wjh.v9.i20.867

Mohanty M, Kiiskinen U, Fotheringham I, Jen MH, Girvan A. PCN277 SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF UTILITY STUDIES IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CANCER. *Value Health* 2019; 22:S108

Ogasawara S, Llovet J, El-Khoueiry A, Vogel A, Madoff D, Finn R, Ren Z, Modi K, Li J, Siegel A, Dubrovsky L, Kudo M. P-107 LEAP-012: A randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab plus lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization (TACE) in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Ann Oncol* 2020; 31:S124-S125

Patterson K, Hart R, Shergill S, et al. PCN352 - UTILITY VALUES FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS IN FRANCE RECEIVING SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY (SIRT) WITH Y-90 RESIN MICROSPHERES VERSUS SORAFENIB USING EQ-5D SCORES MAPPED FROM EORTC-QLQ-C30 RESULTS. *Value in Health*. 2018;21:S74. doi:10.1016/j.jval.2018.09.434

Sabapathy S, Marotta P, Pan JJ, Geadah M, Trueman D, Hellmund C, Kamboj L. Lenvatinib for the first-line treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis from a Canadian perspective. *Canadian Liver J* 2020; 3(1):120-121

Simon C, Trueman D, Hancock E, et al. PCN217 COST-EFFECTIVENESS OF LENVATINIB IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE UK. *Value in Health*. 2019;22:S478. doi:10.1016/j.jval.2019.09.413

Strasser S, Abou-Alfa G, Mollon P, Meyer T, Cheng A, El-Khoueiry A, Kelley R, Baron A, Benzaghoul F, Valcheva V, Hazra S, Mangeshkar M, Freemantle N. Quality-adjusted life-years accrued with cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the CELESTIAL trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34:43

Venerito M, Abou-Alfa GK, Mollon P, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Kelley RK, Baron AD, Benzaghoul F, Valcheva V, Hazra S, Mangeshkar M, Freemantle N. Quality-adjusted life years accrued with cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHCC) in the CELESTIAL trial. *Oncol Res Treat* 2020; 43:61

Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Disease Symptoms in Patients with Unresectable Hepatocellular

carcinoma in comparison with placebo (additional analysis of the clinical trial CELESTIAL), nie zaprezentowano wyników dla użyteczności zdrowotnej

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego autorzy przedstawili ocenę użyteczności zdrowotnej pacjentów z rakiem wątroby oraz chorób powiązanych z tym nowotworem wśród mieszkańców Chin; nie sprecyzowano, jakiego stadium zaawansowania raka wątroby dotyczy analiza, dodatkowo autorzy przedstawili metaanalizę wyników badań oceniających użyteczność zdrowotną wśród pacjentów z rakiem wątroby i tych z chorobami pokrewnymi (jak WZW typu B czy marskość wątroby)

Powtórzenie wyniku z abstraktu konferencyjnego *Hudgens 2018*

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach przeglądu systematycznego autorzy dokonali analizy przeprowadzanej oceny jakości życia pacjentów z pierwotnym i przerzutowym rakiem wątroby; brak wyników oceny użyteczności według kwestionariusza EQ-5D

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy w ramach abstraktu konferencyjnego do przeglądu systematycznego dokonują oceny użyteczności u pacjentów z HCC; w opublikowanym abstrakcie przedstawiono różnice w analizowanych danych w formie zakresów, brak szczegółowych wyników potrzebnych do oceny użyteczności

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; przeprowadzono ocenę efektywności pembrolizumabu w porównaniu do lenwatinibu w leczeniu HCC, przedstawione w ramach abstraktu konferencyjnego; brak poszukiwanych wartości użyteczności

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego autorzy przedstawili ocenę użyteczności leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, oceniane ramiona leczenia: leczenie miejscowe vs sorafenib, nie przedstawiono wyników oceny użyteczności zdrowotnej

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; przedstawiono ocenę efektywności lenwatinibu w leczeniu HCC w ramach badania REFLECT; nie odnaleziono poszukiwanych wartości użyteczności

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy abstraktu mieli na celu przeprowadzenie analizy ekonomicznej lenwatinibu w leczeniu zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego; wspomniano o ocenie użyteczności zdrowotnej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak w abstrakcie nie przedstawiono wyników tej oceny

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiono wyniki oceny długości życia chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych kabozatynibem w porównaniu do placebo (dodatkowa analiza do próby klinicznej CELESTIAL), nie zaprezentowano wyników dla użyteczności zdrowotnej

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiono wyniki oceny długości życia chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych kabozatynibem w porównaniu do placebo (dodatkowa analiza do próby klinicznej CELESTIAL); wspomniano o ocenie przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak w abstrakcie nie przedstawiono wyników tej oceny

Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy przedstawili ocenę jakości życia pacjentów leczonych lenwatinibem w

<p>Carcinoma (HCC) Treated with Lenvatinib (LEN) or Sorafenib (SOR). Value in Health. 2017;20(9):A454-A455. doi:10.1016/j.jval.2017.08.318</p> <p>Vogel A, Qin S, Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, Simon K, Lopez CL, Sung M, Dutcus CE, Kraljevic S, Tamai T, Grunow N, Meier G, Breder V. Health-related quality of life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). Hepatology 2017; 66:734A</p> <p>Vogel A, Qin S, Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, Simon K, López López C, Sung M, Dutcus C, Kraljevic S, Tamai T, Grunow N, Meier G, Breder V. Health-related quality of Life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). Ann Oncol 2017; 28:v210</p> <p>Zhang Y, Plested M, Hettle R, Orsini LS. A systematic review of health state utilities in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Value Health 2012; 15(4):A225</p>	<p>porównaniu do sorafenibu w terapii przeciw nieoperacyjnemu HCC; wspomniano o ocenie przy użyciu m.in. kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak w abstrakcie nie przedstawiono wyników tej oceny</p> <p>Powtórzenie wyniku z abstraktu konferencyjnego Vogel 2017</p> <p>Powtórzenie wyniku z abstraktu konferencyjnego Vogel 2017</p> <p>Brak poszukiwanych wartości użyteczności; autorzy w ramach abstraktu konferencyjnego przedstawili dane z przeglądu systematycznego dotyczące stanów zdrowia pacjentów z HCC, nie odnaleziono jednak poszukiwanych wartości użyteczności</p>
---	---

## 12.5 Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia w populacji ogólnej w Polsce (*GUS 2020*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2019 roku.

Tabela 56. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2020*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
63	0,02075	0,00880
64	0,02255	0,00958
65	0,02441	0,01044
66	0,02625	0,01137
67	0,02804	0,01239
68	0,02978	0,01349
69	0,03155	0,01469
70	0,03342	0,01603
71	0,03548	0,01752
72	0,03778	0,01921
73	0,04029	0,02105
74	0,04313	0,02312
75	0,04629	0,02537
76	0,04980	0,02776
77	0,05371	0,03037

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
78	0,05813	0,03338
79	0,06331	0,03710
80	0,06946	0,04186
81	0,07674	0,04794
82	0,08541	0,05564
83	0,09506	0,06463
84	0,10515	0,07441
85	0,11528	0,08453
86	0,12517	0,09471
87	0,13501	0,10497
88	0,14521	0,11563
89	0,15624	0,12711
90	0,16838	0,13962
91	0,18217	0,15386
92	0,19681	0,16907
93	0,21230	0,18528
94	0,22864	0,20247
95	0,24582	0,22065
96	0,26384	0,23979
97	0,28267	0,25988
98	0,30229	0,28088
99	0,32267	0,30276
100	0,34377	0,32546

## 12.6 Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019

Tabela 57. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100)
2007	102,1
2008	103,4

Źródło: dane GUS (<https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leków Tecentriq i Avastin (MZ 21/04/2021). .....	20
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu HCC. ....	21
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu HCC. ....	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowokomórkowego – Pubmed. ....	25
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowokomórkowego – Embase. ....	25
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu raka wątrobowokomórkowego – Cochrane Library. ....	25
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy <i>Hou 2020</i> . ....	28
Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych. ....	29
Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	37
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych PFS. ....	38
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych OS. ....	41
Tabela 12. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu. ....	44
Tabela 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych TTOT. ....	45
Tabela 14. Statystyki dotyczące czasu leczenia ATEZO, BEWA i SORA – analiza podstawowa. ....	48
Tabela 15. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego. ....	50
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z przebiegiem HCC. ....	51
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase użyteczności związane z przebiegiem HCC. ....	51
Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....	53
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania <i>IMbrave150</i> . ....	57
Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia – progresja choroby lub brak progresji + AEs 3 lub 4 stopnia. ....	58
Tabela 21. Użyteczność w populacji ogólnej oraz przyjęta w modelu korekta o wiek kohorty (za <i>Golicki 2017</i> ). ....	59
Tabela 22. Cena jednostkowa ATEZO i BEWA z perspektywy płatnika publicznego. ....	60
Tabela 23. Koszt terapii w schemacie ATEZO+BEWA w przeliczeniu na 21-dniowy cykl. ....	60
Tabela 24. Koszt terapii SORA w przeliczeniu na 7-dniowy cykl . ....	61
Tabela 25. Rzeczywiste zużycie leków w badaniu <i>IMbrave150</i> w przeliczeniu na cykl leczenia. ....	62
Tabela 26. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego. ....	62
Tabela 27. Koszt podania leków w schematach ATEZO+BEWA i SORA. ....	63

**Tecentriq® (atezolizumab)**

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 28. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia HCC (zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL).	64
Tabela 29. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	65
Tabela 30. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na tydzień leczenia.	66
Tabela 31. Zużycie zasobów w stanach PFS i po progresji choroby.	68
Tabela 32. Wyceny jednostkowe świadczeń.	69
Tabela 33. Miesięczny koszt w stanach zdrowotnych.	69
Tabela 34. Koszt stanów zdrowotnych w przeliczeniu na tygodniowy cykl modelu.	70
Tabela 35. Koszty opieki w stanie terminalnym.	70
Tabela 36. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu <i>IMbrave150</i> .	72
Tabela 37. Porównanie wyników modelu z wynikami odnalezionymi w badaniu.	74
Tabela 38. Porównanie długookresowych wyników modelu w grupie leczenia standardowego z danymi z rejestrów.	75
Tabela 39. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	76
Tabela 40. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.	79
Tabela 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.	80
Tabela 42. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	81
Tabela 43. Zestawienie oszacowań średnich kosztów uzyskanych w modelu (analiza podstawowa).	83
Tabela 44. Zestawienie oszacowań średnich efektów zdrowotnych uzyskanych w modelu (analiza podstawowa).	84
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.	84
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.	85
Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	87
Tabela 48. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).	88
Tabela 49. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).	90
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).	92
Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (ATEZO+BEWA vs SoC).	95
Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	97
Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	99
Tabela 54. Autorzy analizy ekonomicznej.	110
Tabela 55. Ceny przetargowe produktu Nexavar z 2020 r.	111
Tabela 56. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2020</i> ).	115
Tabela 57. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019.	116

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.....	27
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego. ....	35
Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa. ....	40
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa. ....	43
Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia (TTOT) w badaniu <i>IMbrave150</i> wraz z ekstrapolacją parametryczną.....	47
Wykres 6. Krzywe TTOT – analiza podstawowa. ....	48
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego HCC. ....	52
Wykres 8. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+BEWA vs SoC (SORA/BSC) (z uwzględnieniem RSS). ....	98
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L HCC (z uwzględnieniem RSS). ....	99
Wykres 10. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ATEZO+BEWA vs SoC (SORA/BSC) (bez uwzględnienia RSS). ....	100
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia 1L HCC (bez uwzględnienia RSS). ....	101



## Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AE Nexavar 2012** Zastosowanie sorafenibu (Nexavar) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna. Autozy raportu: Helene Vioix, Usman Munir, 10 lutego 2009 r. Autorzy aktualizacji (wrzesień 2012): Dorota Bolisęga, Anna Tytuła, Joanna Sękiewicz, Jakub Rutkowski. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, wrzesień 2012 r.
- AKL Tecentriq 2020** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza kliniczna, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 21/2020** Opinia nr 21/2020 z dnia 4 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabomentyx (kabozantynib) we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych).
- AOTMiT 12/2017** Opinia nr 12/2017 z dnia 29 listopada 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane a 40 mg we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- APD Tecentriq 2020** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- BIA Tecentriq 2021** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Bruix 2012** Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of hepatology* 2012; 57(4):821-829
- Bruix 2016** Bruix J, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Qin S, Song T, Bronowicki J-P, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, LeBerre M-A, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G. Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. *Ann Oncol* 2016; 27.
- Bruix 2017** Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017 Nov;67(5):999-1008.
- CADTH 2020** CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW; Pharmacoeconomic Report. ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) (Hoffman-La Roche Limited) Indication: In combination with bevacizumab, for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma who require systemic therapy. Version: Initial. Publication Date: October 29,

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

2020. Dostęp online: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC\\_inEGR\\_RE-DACTABBREV\\_Post29Oct2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_inEGR_RE-DACTABBREV_Post29Oct2020_final.pdf)
- Chau 2017** Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *European Journal of Cancer*. 2017;81:17-25.
- Chen 2013** Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer*. 2013 Oct 21;1:18.
- Cheng 2009 (badanie APT)** Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10(1):25-34.
- Cheng 2012** Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Yang TS, Tak WY, Pan H, Yu S, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 2012; 48(10):1452-1465
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 27 października 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
- 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>.
- Finn 2020 (badanie IMbrave150)** Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; *IMbrave150* Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
- GUS 2020** Trwanie życia w 2019 roku. GUS, Analizy statystyczne. Data publikacji: 29.07.2020. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- GUS 30/10/2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. Dostęp online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki\\_wartosci\\_pkb\\_na\\_jednego\\_mieszkanca\\_w\\_latach\\_2016-2018\\_na\\_poziomie\\_makroregionow\\_regionow\\_i\\_podregionow.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki_wartosci_pkb_na_jednego_mieszkanca_w_latach_2016-2018_na_poziomie_makroregionow_regionow_i_podregionow.pdf)
- Hou 2020** Hou Y, Wu B. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Cancer Communications*. Published online November 7, 2020:cac2.12110. doi:10.1002/cac2.12110
- Hudgens 2017** Hudgens S, Misurski D, Meier G. Detrimental Impact of Toxicity on Quality of Life In Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinibor Sorafenib. *Value in Health*. 2017;20(9):A411-A412.
- Hudgens 2018** Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in hepatocellular carcinoma patients. *JCO*. 2018;36(15\_suppl):4093-4093.

- Hudgens 2018b** Hudgens S, Copher R, Meier G. Longitudinal Analysis Of Adjusted EQ-5D Utility Score At Baseline, Progression-Free Survival, And Progression For Lenvatinib Versus Sorafenib. Value in Health. 2018;21:S35.
- IQvia 2020a** IQVIA. Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. Badanie przeprowadzone dla Roche. Lipiec 2020. Raport z badania i baza pacjentów (plik xls). Dane niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
- IQvia 2020b** IQVIA. Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poza ośrodkami realizującymi program lekowy B.5. Badanie przeprowadzone dla Roche jako kontynuacja projektu Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. Listopad 2020. Raport z badania. Dane niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
- Kobayashi 2019** Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. J Gastroenterol. 2019;54(6):558-570.
- Kudo 2018 (badanie REFLECT)** Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
- Llovet 2008 (badanie SHARP)** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. New England journal of medicine 2008; 359(4):378-390.
- Mollon 2019** Mollon P, Freemantle N, Benzaghoul F, et al. PCN294 DERIVATION OF UTILITY VALUES FOR PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELULAR CARCINOMA BASED ON HRQOL DATA FROM THE PHASE 3 CELESTIAL TRIAL. Value in Health. 2019;22:S112.
- MZ 21/04/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 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.
- NICE TA189** Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA189]Published date: 26 May 2010. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta189>
- NICE TA551** Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA551]Published date: 19 December 2018. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/>
- NFZ 162/2020/DGL** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z 16.10.2020 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 97/2020/DSOZ** Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ z 02.07.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
- NFZ 25/2020/DSOZ** Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ z 28.02.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

<b>NFZ 182/2019/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ z 31.12.2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<b>NICE 2020</b>	Atezolizumab with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma [ID1655]. Dostępny na: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10565">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10565</a>
<b>PBAC 2020</b>	Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL, solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq® plus BEVACIZUMAB, solution for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, solution for I.V. infusion 400 mg in 16 mL, Avastin®, Roche Products Pty Ltd. Dostęp online: <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/atezolizumab-and-bevacizumab-psd-july-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/atezolizumab-and-bevacizumab-psd-july-2020.pdf</a>
<b>Potemski 2015</b>	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: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf</a>
<b>PPL Tecentriq</b>	Projekt programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Dane od Wnioskodawcy.
<b>PTOK 2015</b>	Herman R, Reguła J, Łacko A, Pałucki J, Polkowski W. Pierwotne nowotwory wątroby w Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, s. 162-172. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. Dostęp online: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf</a>
<b>Uhlig 2020</b>	Uhlig J, Stein S, Kim HS. PD-1 targeted immunotherapy for advanced hepatocellular cancer: current utilization and outcomes in the United States. <i>J Clin Oncol</i> 38: 2020 (suppl; abstr e16647)
<b>UR 6/2020/III</b>	Uchwała Nr 6/2020/III z 23.03.2020 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
<b>Ustawa 2011</b>	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.
<b>van Hout 2012</b>	van Hout B, Janssen MF, Feng YS et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> 2012;15(5):708-15
<b>Zhu 2020</b>	Zhu AX, Nipp RD, Finn RS, et al. Ramucirumab in the second-line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: patient-reported outcomes across two randomised clinical trials. <i>ESMO Open</i> . 2020;5(4):e000797. doi:10.1136/esmoopen-2020-000797