

# Analiza Ekonomiczna

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów  
z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## 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]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 listopada 2021 r.

## Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA EKONOMICZNA .....	10
1 Cel analizy.....	11
2 Problem decyzyjny .....	11
2.1 Populacja .....	11
2.2 Oceniana interwencja.....	13
2.3 Komparatory.....	14
2.4 Efekty zdrowotne.....	14
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	17
4.1 Metodyka.....	17
4.1.1 Cel .....	17
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	18
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	18
4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	19
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA.....	23
5 Metodyka analizy ekonomicznej .....	25
5.1 Strategia analityczna.....	25
5.2 Perspektywa analizy.....	27
5.3 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia .....	28
5.4 Długość cyklu modelu .....	32
5.5 Horyzont czasowy .....	32
5.6 Dyskontowanie .....	33
5.7 Ocena kosztów.....	33
5.7.1 Ceny jednostkowe leków.....	34
5.7.1.1 Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).....	34
5.7.1.2 Pembrolizumab.....	34
5.7.2 Dawkowanie leków .....	36
5.7.3 Koszty podania leków.....	38

5.7.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii .....	39
5.7.5	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	40
5.7.6	Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia .....	44
6	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie .....	45
6.1	Analiza podstawowa .....	45
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	46
7	Walidacja modelu.....	48
7.1.1	Walidacja wewnętrzna .....	48
7.1.2	Walidacja konwergencji .....	48
7.1.3	Walidacja zewnętrzna .....	49
8	Wyniki analizy podstawowej .....	49
8.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	49
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	49
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	51
8.2	Wyniki analizy progowej .....	53
9	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW) .....	54
9.1	Analiza minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	54
9.2	Analiza minimalizacji kosztów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	56
9.3	Wyniki analizy progowej .....	58
10	Ograniczenia analizy .....	60
11	Dyskusja .....	62
12	Wnioski końcowe .....	64
13	Załączniki.....	65
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	65
13.2	Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. ....	65
13.3	Koszty zdarzeń niepożądanych – wyniki w populacji ogólnej badania <i>IMpower110</i> (analiza wrażliwości) .....	66
13.4	Estymator Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia ATEZO w badaniu <i>IMpower110</i> . ....	69
13.5	Oszacowanie czasu leczenia pacjentów po progresji choroby w badaniu <i>IMpower110</i> .....	70
	Spis Tabel .....	71
	Spis Wykresów .....	73
	Piśmiennictwo .....	74

## Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	analiza efektywności klinicznej
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATEZO	atezolizumab
AW	analiza wrażliwości
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHT	chemioterapia
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i> )
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i> )
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
GDP	Produkt krajowy brutto (z ang. <i>Gross Domestic Product</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
IV	preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )

TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

PEMBRO	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
QALY	wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
TC	komórki guza (z ang. <i>tumour cells</i> )
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
UCZ	urzędowa cena zbytu
UR	Uchwały Rady
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
WTP	próg opłacalności (z ang. <i>willingness to pay</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq, 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (nr GTIN 05902768001167),
- Tecentriq, 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (nr GTIN 07613326025546),

w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Tecentriq przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli chorzy na rozsiały niedrobnokomórkowy raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 ( $\geq 50\%$  na komórkach guza), u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq, zawierający atezolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowane przeciwko PD-L1. Jako komparator dla leku Tecentriq przyjęto immunoterapię pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda), tj. obecny standard leczenia w rozważanym wskazaniu, finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą stosowania produktu leczniczego Tecentriq w jednym z trzech dopuszczonych schematów dawkowania (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. lub 1680 mg co 4 tyg.), do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Pembrolizumab stosowany jest w infuzji dożylniej opcjonalnie w dwóch schematach leczenia: 200 mg co 21 dni lub 400 mg co 42 dni, z analogicznymi jak dla atezolizumabu kryteriami zakończenia leczenia.

Ze względu na brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy

uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Tecentriq otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Cenę efektywną produktu Keytruda (pembrolizumab) oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych miligramów pembrolizumabu w pierwszym półroczu (styczeń-czerwiec) 2021 roku (DGL 24/08/2021, UR NFZ 26/2021). Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorem, w leczeniu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca, w przeliczeniu na jednego leczzonego pacjenta. Rozkład czasu leczenia immunoterapią oszacowano poprzez dopasowanie parametrycznego modelu do indywidualnych danych pacjentów z rejestracyjnego badania III fazy *IM-power110*.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i

*ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021).*

## Wyniki

### Analiza z uwzględnieniem RSS dla Tecentriq

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq jest [REDACTED] w porównaniu do terapii pembrolizumabem.

### Analiza progowa

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq 1200 mg w analizie podstawowej wynosi [REDACTED]

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq [REDACTED]



### Analiza bez uwzględnienia RSS dla Tecentriq

W wariancie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Tecentriq jest [REDACTED] w porównaniu do terapii pembrolizumabem.

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

### Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq jest [REDACTED] opcją leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza, [REDACTED]

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Tecentriq jest [REDACTED] w porównaniu z terapią pembrolizumabem.

Objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do

leczenia immunoterapią, rekomendowanego przez wytyczne kliniczne. Jak zauważa ekspert: „Immunoterapia przełamała [...] impas. Leki [...] z grupy immunokompetentnych działają i w rakach płaskonabłonkowych i w typach raka nie-płaskonabłonkowego, czyli w raku gruczołowym. Na pewno należy poszerzyć [do nich] dostęp.” prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowal (Innowo 2021). Poszerzenie programu lekowego w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia pacjentów i lepszego poziomu życia zawodowego oraz prywatnego.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w monoterapii w leczeniu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza (TC, z ang. *tumour cells*), u chorych nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq, 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (GTIN 05902768001167),
- Tecentriq, 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (GTIN 07613326025546),

w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Tecentriq 2021*.

## 2 Problem decyzyjny

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

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

### 2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią chorzy na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 ( $\geq 50\%$  na komórkach guza), u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

Zarejestrowane wskazania do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq w zakresie leczenia NDRP obejmują:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK;
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza (TC, z ang. *tumour cells*) lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *immune cells*) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

Wskazanie będące przedmiotem niniejszej analizy zawiera się zatem w zakresie zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Tecentriq (*ChPL Tecentriq*).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, główne kryteria kwalifikowania pacjentów z NDRP do leczenia atezolizumabem w monoterapii obejmują:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
- niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  potwierdzony zwalidowanym testem;
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
- wiek powyżej 18. roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (*PPL Tecentriq 2021*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*PPL Tecentriq 2021*) oraz w *APD Tecentriq 2021*.

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq, zawierający atezolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowane przeciwko PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci 1, z ang. *programmed death-ligand 1*). Wytwarzane jest przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Preparat Tecentriq występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożyłnej (Tecentriq 840 mg oraz Tecentriq 1200 mg). Schemat dawkowania leku Tecentriq określony w ChPL różni się w zależności od wskazania. W monoterapii przeciw NDRP zaleca się dawkowanie:

- 1200 mg co 3 tygodnie lub
- 840 mg co 2 tygodnie lub
- 1680 mg (2 fiołki po 840 mg) co 4 tygodnie,

do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności (*ChPL Tecentriq*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą stosowania produktu leczniczego Tecentriq w każdej z zarejestrowanych dawek, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2021*).

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *IMpower110* chorzy na NDRP otrzymywali leczenie pierwszej linii atezolizumabem w monoterapii w schemacie 1200 mg co 3 tygodnie, co jest zgodne z jednym ze schematów dawkowania przyjętych w analizie. Populację włączoną do *IMpower110* stanowili chorzy na rozlanego NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego – jest to szersza populacja w porównaniu do wnioskowanej, jednakże w publikacji głównej do badania (*Herbst 2020*) część wyników dotyczących efektywności leczenia zaprezentowano w podgrupach względem ekspresji PD-L1 (w tym podgrupę chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1). W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie wyników tego badania w oszacowaniach niniejszej analizy (zob. Rozdziały: 5.3, 5.7.5). Szczegółowy opis badania *IMpower110* przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL Tecentriq 2021*).

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do aktualnego programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq uznano pembrolizumab stosowany w monoterapii, aktualnie refundowany w programie we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego, tj. leczenia pierwszej linii NDRP u chorych wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  (MZ 21/10/2021).

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda), tak jak atezolizumab, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko PD-L1. W leczeniu NDRP pembrolizumab podawany jest w infuzji dożylniej trwającej 30 minut, w dwóch schematach leczenia:

- 200 mg co 3 tygodnie lub alternatywnie,
- 400 mg co 6 tygodni,

do czasu potwierdzonej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (*ChPL Keytruda*).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2021*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 5.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych

interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL Tecentriq 2021) – brak różnic w efektywności klinicznej preparatu Tecentriq oraz pembrolizumabu.

### 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Tecentriq 1200 mg jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w zakresie wskazań:

- leczenia drugiej linii NDRP (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1);
- leczenia pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej) (MZ 21/10/2021).

Produkt Tecentriq 1200 mg umieszczony jest w grupie limitowej „1183.0, Atezolizumab”.

Druga z wnioskowanych prezentacji produktu Tecentriq (fiolka 840 mg) nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w żadnym ze wskazań. Obecne warunki finansowania atezolizumabu w ramach istniejącego programu B.6 podsumowuje poniższa tabela.

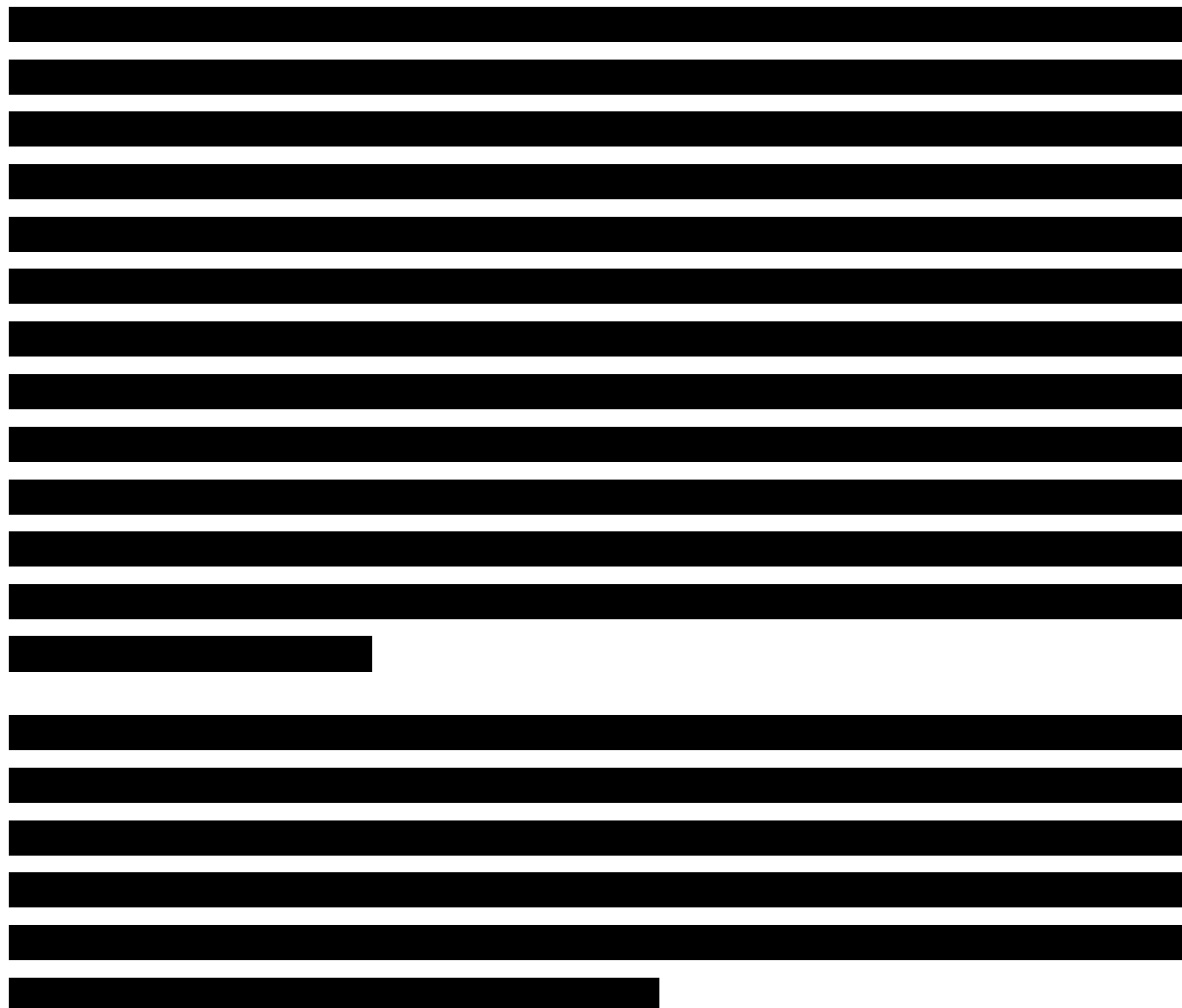
Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Tecentriq (prezentacja 1200 mg).

Prezentacja	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1200 mg	01.07.2021 r.	2 lata	1183.0, Atezolizumab	19 389,24 zł	20 358,70 zł	20 358,70 zł	bezpłatny	0 zł

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których atezolizumab jest objęty refundacją o wskazanie leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej atezolizumab w monoterapii.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka



Wnioskowane warunki refundacji leku Tecentriq podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Tecentriq.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq	
	atezolizumab	atezolizumab
Substancja czynna	atezolizumab	atezolizumab
Dawka	1200 mg	840 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do in-fuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do in-fuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 20 ml (1200 mg)	1 fiolka a 14 ml (840 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	████████	████████
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	████████	████████

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1





### 4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 ( $\geq 50\%$  na komórkach guza lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz);
- Interwencja: atezolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu;
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

## 4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 8 listopada 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej, Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	87 240
#2	atezolizumab	1 921

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#3	"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"	969 810
#4	#1 AND #2 AND #3	38

Data przeszukania: 8 listopada 2021 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	14 290
#2	atezolizumab	1 033
#3	"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"	90 846
#4	#1 AND #2 AND #3	20

Data przeszukania: 8 listopada 2021 r.

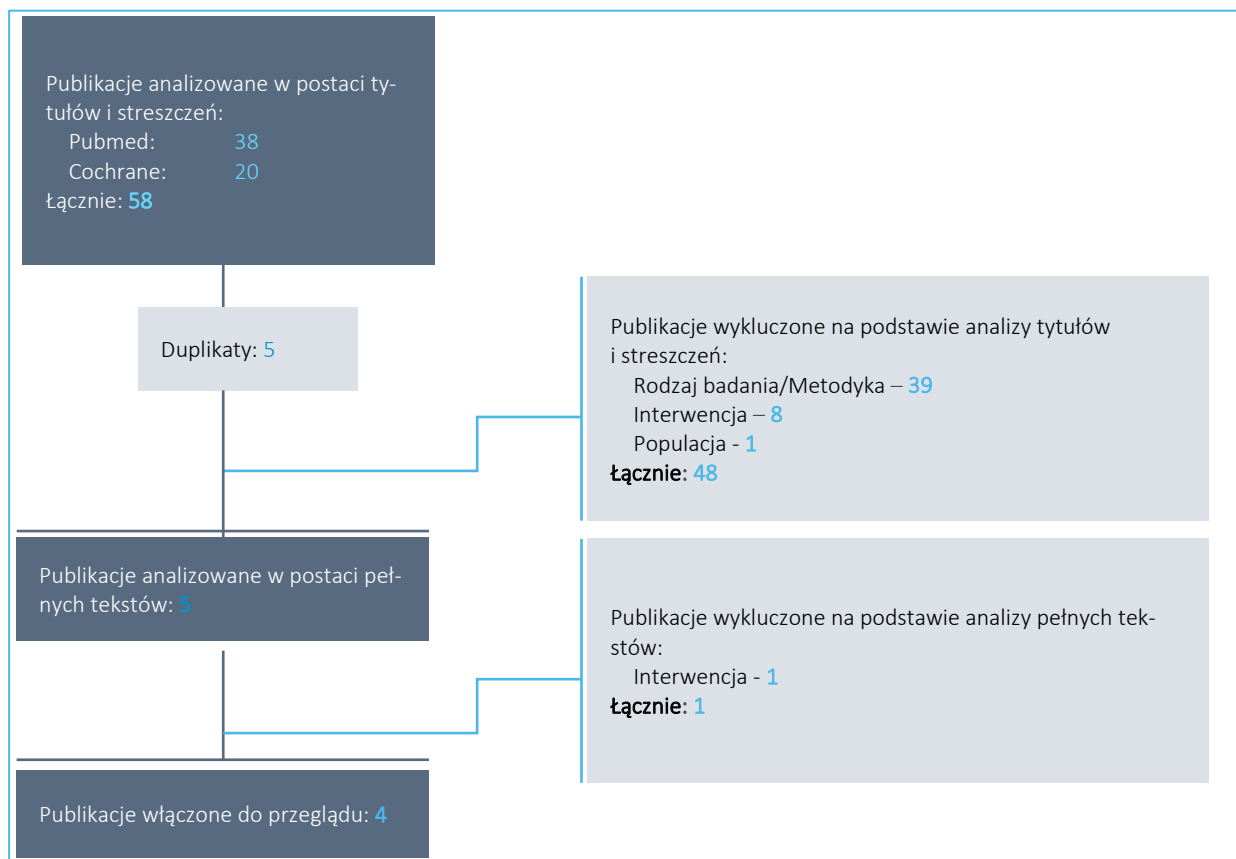
W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie **58 publikacji**, które zostały podane analizie.

### 4.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **58 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje w postaci pełnych tekstów, które spełniały zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych: *Liu 2021*, *Peng 2021*, *Teng 2021*, *Cheng 2021*. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia atezolizumabem w monoterapii w terapii chorych z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 ( $\geq 50\%$  na komórkach guza lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz).

Tabela 5. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii atezolizumabem w monoterapii w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
<i>Liu 2021</i>	<p><u>Kraj:</u> Chiny;</p> <p><u>Populacja:</u> NDRP z wysoką ekspresją PD-L1;</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model Markowa uwzględniający trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon)</p>	<p>I linia leczenia:</p> <p>ATEZO vs CHT oparta na związkach platyny</p>	<p><b>Koszt całkowity:</b></p> <p>ATEZO poza PAP: 151 027,91 \$</p> <p>ATEZO w PAP: 86 025,68 \$</p> <p>CTH: 38 283,56 \$</p> <p><b>LYs:</b></p> <p>ATEZO: 4,02</p>

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	<p><u>Typ analizy:</u> CEA</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;</p> <p><u>Horyzont:</u> 10 lat</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5% (koszty, efekty)</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie <i>IMpower110</i></p> <p><u>Próg opłacalności (WTP):</u> 30 828 \$/QALY w 2019 r. (3 x GDP)</p>		<p>CTH: 1,90</p> <p><b>QALY:</b></p> <p>ATEZO: 1,80</p> <p>CTH: 0,88</p> <p><b>ICER:</b></p> <p>bez PAP: 123 778,60 \$/QALY</p> <p>z PAP: 52 414,63 \$/QALY</p>
Peng 2021	<p><u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;</p> <p><u>Populacja:</u> NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz);</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model Markowa uwzględniający trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon)</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% (koszty, efekty)</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie <i>IMpower110</i></p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 100 000 \$ dla WTP oraz 150 000 \$/QALY</p>	I linia leczenia: ATEZO vs CHT oparta na związkach platyny	<p><b>Koszt całkowity:</b></p> <p>ATEZO: 311 054 \$</p> <p>CTH: 86 464 \$</p> <p><b>LYs:</b></p> <p>ATEZO: 3,75</p> <p>CTH: 1,68</p> <p><b>QALY:</b></p> <p>ATEZO: 2,36</p> <p>CTH: 1,08</p> <p><b>ICER:</b></p> <p>108 205 \$/LY</p> <p>170 730 \$/QALY</p>
Teng 2021	<p><u>Kraj:</u> Chiny;</p> <p><u>Populacja:</u> NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza;</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model Markowa uwzględniający trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon)</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5%</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> metaanaliza z badań <i>KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, CheckMate-026, IMpower 110, MYSTIC</i></p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 32 517 \$/QALY</p>	I linia leczenia: ATEZO vs niwolumab ATEZO vs durwalumab ATEZO vs pembrolizumab	<p><b>Koszt całkowity:</b></p> <p>ATEZO: 265 923,7 \$</p> <p>Niwolumab: 226 164,9 \$</p> <p>Durwalumab: 263 590,5 \$</p> <p>Pembrolizumab: 268 273,0 \$</p> <p><b>QALY:</b></p> <p>ATEZO: 1,49</p> <p>Niwolumab: 0,96</p> <p>Durwalumab: 1,15</p> <p>Pembrolizumab: 1,34</p> <p><b>ICER:</b></p> <p>ATEZO vs niwolumab: 76 182,3 \$/QALY</p> <p>ATEZO vs durwalumab: 7 029,2 \$/QALY</p> <p>ATEZO vs pembrolizumab: dominująca</p>
Cheng 2021	<p><u>Kraj:</u> Chiny, Stany Zjednoczone;</p> <p><u>Populacja:</u> NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model uwzględniający trzy wzajemnie</p>	I linia leczenia: ATEZO vs CHT oparta na związkach platyny	<p><b>Stany Zjednoczone:</b></p> <p><b>Koszt całkowity:</b></p> <p>ATEZO: 257 618 \$</p> <p>CTH: 150 529 \$</p> <p><b>LYs:</b></p> <p>ATEZO: 3,14</p> <p>CTH: 1,87</p>

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon) <u>Typ analizy:</u> CEA <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont:</u> 20 lat (dożywni) <u>Dyskontowanie:</u> 3% <u>Źródło danych klinicznych:</u> <i>IMpower 110</i> <u>Próg opłacalności:</u> Stany Zjednoczone: 100 000-150 000\$/QALY, Chiny: 33 210 \$/QALY (3x GDP)		<b>QALY:</b> ATEZO: 1,75 CTH: 0,88 <b>ICER:</b> 84 678 \$/LY 123 424 \$/QALY  <b>Chiny:</b> <b>Koszt całkowity:</b> ATEZO: 90 359 \$ CTH: 21 870 \$ <b>LYs:</b> ATEZO: 3,14 CTH: 1,87 <b>QALY:</b> ATEZO: 1,75 CTH: 0,88 <b>ICER:</b> 54 156 \$/LY 78 936 \$/QALY

PAP program mający na celu poprawę dostępności leku dla pacjentów (z ang. *Patient Assistance Program*)

Celem analizy *Liu 2021* była ocena opłacalności stosowania monoterapii atezolizumabem w I linii leczenia w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (w publikacji przedstawiono również wyniki dla populacji z wysoką lub umiarkowaną ekspresją PD-L1 lub bez ekspresji PD-L1, których nie przedstawiono w niniejszym opisie ze względu na niezgodność z kryteriami włączenia). Analiza CEA została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Chinach w 10-letnim horyzoncie czasowym. Model miał strukturę Markowa z trzema wykluczającymi się stanami zdrowotnymi: PFS, PD oraz zgon. Oszacowanie kosztów terapii atezolizumabem wykonano z uwzględnieniem dofinansowania dla pacjenta od producenta leku do leczenia (z PAP) oraz bez tej pomocy (bez PAP). Z perspektywy chińskiego płatnika publicznego chorzy otrzymujący ATEZO w porównaniu do CTH opartej o związki platyny zyskują 2,13 LYs oraz 0,92 QALY. W analizie uwzględniającej PAP inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 52 414,63 \$/QALY, a w analizie bez PAP wynosił 123 778,60\$/QALY – w obydwu scenariuszach przekraczał próg WTP w Chinach równy 30 828 \$/QALY (3 x GDP w 2019 roku).

Z perspektywy płatnika publicznego w Chinach przeprowadzono również analizę ekonomiczną *Teng 2021*, której celem było porównanie kosztowej efektywności stosowania ATEZO, niwolumabu, pembrolizumabu i durwalumabu w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% na

TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

komórkach guza. Na potrzeby badania autorzy wykonali przegląd systematyczny medycznych baz danych (Pubmed, Cochrane, Web of Science) w celu zidentyfikowania badań klinicznych mających na celu ocenę skuteczności rozważanych terapii. Następnie wykonano metaanalizę wyników odnalezionych badań (*KEYNOTE-024*, *KEYNOTE-042*, *CheckMate-026*, *IMpower 110*, *MYSTIC*), której wyniki wykorzystano podczas modelowania. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia ATEZO jest dominująca względem terapii pembrolizumabem oraz kosztowo efektywna w porównaniu z terapią durwalumabem (ICER: 7 029,2\$/QALY). Natomiast dla porównania ATEZO i niwolumab otrzymany ICER równy 76 182,3 \$/QALY przekracza dopuszczalny próg opłacalności w Chinach (32 517 \$/QALY).

Kolejna zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Peng 2021* została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych w horyzoncie dożywotnim. Populację docelową stanowili chorzy NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 zdefiniowaną jako  $\geq 50\%$  na komórkach guza lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz. Zastosowanie monoterapii ATEZO w porównaniu z CHT opartym na związkach platyny wiązało się z wygenerowaniem dodatkowych efektów zdrowotnych (1,32 QALY oraz 2,08 LYs) oraz dodatkowych kosztów (224 590 \$). Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 170 730 \$/QALY – monoterapia ATEZO nie jest strategią kosztowo-efektywną w leczeniu 1 linii chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miało modelowanie przeżycia całkowitego.

Ostatnia zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Cheng 2021*, miała na celu ocenę kosztowej efektywności atezolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia u chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz w porównaniu z CTH opartą na związkach platyny. Analiza *Cheng 2021* została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych oraz w Chinach w 20-letnim horyzoncie czasowym. Terapia pierwszej linii atezolizumabem w porównaniu z CTH opartą o związki platyny była kosztowo efektywna w Stanach Zjednoczonych - ICER wyniósł 123 424 \$/QALY. Natomiast w warunkach chińskich ICER równy 78 936 \$/QALY przewyższył ponad dwukrotnie dopuszczony próg opłacalności.

#### 4.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia chorych z rozsiałym

niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Tecentriq 2021):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (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)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 08.11.2021 r.

Oceny ekonomiczne leku Tecentriq odnaleziono jedynie na stronach brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)* oraz szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium (SMC 2021)*. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka analizy ekonomicznej z rekomendacji *NICE 2021 oraz SMC 2021*.

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>NICE 2021</i>	<p><u>Populacja</u>: wcześniej nie leczeni chorzy z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK, z wynikiem PD-L1 równym TC3 (ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math> na komórkach guz) lub <math>\geq 10\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz (z ang. <i>immune cells</i>, IC)</p> <p><u>Typ analizy</u>: CUA</p> <p><u>Sposób modelowania</u>: model Markowa uwzględniający trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon)</p> <p><u>Perspektywa</u>: płatnika publicznego (NHS), opieka społeczna (z ang. <i>personal social services</i>)</p> <p><u>Horyzont</u>: 20 lat (dożywotni)</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3,5%</p> <p><u>Źródło danych klinicznych</u>: <i>IMpower110, KEYNOTE-024</i></p>	ATEZO vs pembrolizumab	<p>Koszty: utajnione</p> <p>Różnica QALY: 0,08</p> <p>Różnica LY: 0,14</p> <p>ICER: utajniony</p> <p>Wnioski: Terapia ATEZO można uznać za opłacalną wyłącznie po uwzględnieniu rabatu – wielkość rabatu utajniona. Rekomendacja pozytywna.</p>



Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
	<u>Próg opłacalności:</u> 20 000€/QALY lub 30 000 £/QALY		
SMC 2021	<p><u>Populacja:</u> wcześniej nie leczeni chorzy z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK, z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> na komórkach guz lub <math>\geq 10\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz (z ang. <i>immune cells</i>, IC)</p> <p><u>Typ analizy:</u> CUA, CMA</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> model Markowa uwzględniający trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (PFS, PD, zgon)</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego;</p> <p><u>Horyzont:</u> 20 lat</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> bd.</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> <i>IMpower110</i>, <i>KEYNOTE-024</i>, <i>KEYNOTE-042</i></p> <p><u>Ceny leków uwzględnione w analizie:</u> cena ATEZO z uwzględnieniem PAS (rabat od ceny rynkowe, dane utajnione) vs cena rynkowa pembrolizumabu</p>	ATEZO vs pembrolizumab	<p>CMA: przy założeniu że pembrolizumab i ATEZO są podawane co 3 tyg. <u>wykazano oszczędności</u> w związku ze stosowaniem terapii ATEZO przy cenie uwzględniającej PAS dla ATEZO.</p> <p>CUA: przy cenie ATEZO uwzględniającej <u>PAS terapia ATEZO jest tańsza i mniej skuteczna</u> niż terapia pembrolizumabem</p> <p>Różnica LYG: -0,14</p> <p>ICER: 580 523 £/QALY</p> <p>W podgrupa pacjentów u których do oceny PD-L1 stosowano test 22C3 terapia ATEZO jest dominująca (różnica LYG: 0,01).</p>

## 5 Metodyka analizy ekonomicznej

### 5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Tecentriq 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w monoterapii pierwszej linii NDRP u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (*AKL Tecentriq 2021*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq wykonano za pomocą kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Kalkulator ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Niepublikowane dane dotyczące rozkładu czasu leczenia atezolizumabem oraz częstości zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w badaniu *IMpower110* zaczerpnięto z globalnego modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę, dotyczącego zastosowania produktu Tecentriq we wskazaniu zgodnym z rozważanym w niniejszej analizie.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy atezolizumabem w dawce 1200 mg co 3 tygodnie a pembrolizumabem stosowanym w dawce 200 mg co 3 tygodnie. W *AKL Tecentriq 2021* przedstawiono również dowody na równoważność kliniczną wnioskowanych schematów dawkowania atezolizumabu (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. i 1680 mg co 4 tyg.; *Morrissey 2019*). Ponadto, w ramach dodatkowo przeprowadzonego szybkiego przeglądu zasobów internetowych odnaleziono raport (*Lala 2020*), przedstawiający ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w schemacie 400 mg co 6 tygodni w porównaniu do schematu 200 mg co 3 tygodnie, u chorych na nowotwory (w tym pacjentów z NDRP), w oparciu o wyniki randomizowanych prób klinicznych, oraz abstrakt konferencyjny retrospektywnego badania wieloośrodkowego, przeprowadzonego w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (*Rowe 2020*), zawierający ocenę bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w wymienionych wyżej schematach, u chorych na nowotwory (w tym pacjentów z NDRP). Według informacji odnalezionych w powyższych źródłach, skuteczność oraz bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w porównywanych schematach są do siebie zbliżone. Dodatkowym argumentem za równoważnością ww. schematów stanowi fakt, że pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni został zaakceptowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w kwietniu 2019 roku jako alternatywny wobec standardowego schematu 3-tygodniowego (*Lala 2020, Rowe 2020*),

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Tecentriq (we wszystkich trzech schematach – co 3 tyg., co 2 tyg. i co 4 tyg.) względem pembrolizumabu (w obu schematach – co 3 tyg. i co 6. tyg.) uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem

immunoterapii w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla której koszty porównywanych interwencji (atezolizumab vs pembrolizumab) są równe.

Ze względu na wykazanie w randomizowanym badaniu klinicznym (badanie *IMpower110*; główna publikacja *Herbst 2020*) wyższości ocenianej interwencji nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (chemioterapia oparta na platynach), nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

## 5.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*) oraz wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak wykazanego wpływu produktu leczniczego Tecentriq na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych względem pembrolizumabu, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

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 NDRP (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

### 5.3 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2019. W arkuszu kalkulacyjnym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego (schematy: atezolizumab w dawce 1200 mg co 3 tyg; atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tyg; atezolizumab w dawce 1680 mg co 4 tyg; pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tyg.; pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tyg.) w tygodniowych cyklach obliczeniowych, w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie pierwszej linii rozsialego NDRP, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatora.

Całkowity średni koszt przypadający na jednego leczzonego pacjenta obliczano jako sumę (po tygodniowych cyklach w 20-letnim horyzoncie czasowym) iloczynów kosztu leczenia w jednym cyklu oraz odsetka pacjentów pozostających na terapii do określonego cyklu (tygodnia). Założenia dotyczące rozkładu czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem i pembrolizumabem omówiono w poniższym akapicie.

#### Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Zgodnie z projektem programu leczenia chorych na rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem preparatu Tecentriq, leczenie powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub klinicznie istotnej toksyczności (*PPL Tecentriq 2021*). Analogiczne kryteria zakończenia leczenia obowiązują w istniejącym programie lekowym dla pembrolizumabu (*MZ 21/10/2021*). W rejestracyjnym badaniu III fazy *IMpower110*, atezolizumab stosowano do wystąpienia utraty korzyści klinicznej lub nieakceptowalnej toksyczności; w związku z powyższym, oszacowanie czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *time to treatment discontinuation*) przeprowadzono w oparciu o niepublikowane dane z badania *IMpower110*, dostępne w globalnym modelu ekonomicznym produktu Tecentriq dostarczonym przez Wnioskodawcę (dane niepublikowane).

Czas do zakończenia leczenia w badaniu definiowano jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki do daty przyjęcia ostatniej dawki ocenianych interwencji. W momencie przeprowadzenia analizy przeżycia w badaniu *IMpower110* (data odcięcia danych – luty 2020 r.), krzywe czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem nie osiągnęły wartości zero. W związku z tym, modelowanie czasu leczenia w horyzoncie dożywnym wymagało ekstrapolacji krzywej TTD poza horyzont badania RCT. W tym celu do danych przeżycia poszczególnych pacjentów (IPD) dopasowano szereg parametrycznych modeli przeżycia standardowo wykorzystywanych w analizie przeżycia, testując następujące typy krzywych: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, logarytmiczno-normalną, Gompertza i uogólniony rozkład gamma. Dopasowanie

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsialegim niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

parametrycznych funkcji przeżycia do obserwowanych danych z badania i użycie jej zarówno w okresie obserwacji badania, jak i w ekstrapolowanej części krzywej jest zalecaną metodą modelowania przeżycia w ocenie technologii medycznych (NICE DSU TSD14).

Wyboru podstawowej krzywej TTD dokonano w oparciu o:

- standardowe kryterium statystyczne jakości dopasowania modelu - kryteria informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

Poniżej zamieszczono parametry (Tabela 7) oraz wartości wskaźników dopasowania modeli (AIC oraz BIC; Tabela 8) na podstawie których wybrano najlepiej dopasowany model parametryczny (dane od Wnioskodawcy, niepublikowane). Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 7. Parametry modeli czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

Model	Lambda ( $\lambda$ ) *	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )
Wykładniczy	■	■	■
Weibulla	■	■	■
Log-normalny	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■
Gompertza	■	■	■
Gamma	■	■	■

\* parametr w skali 1 mies.

Tabela 8. Wskaźniki dopasowania modelu (AIC, BIC) dla czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

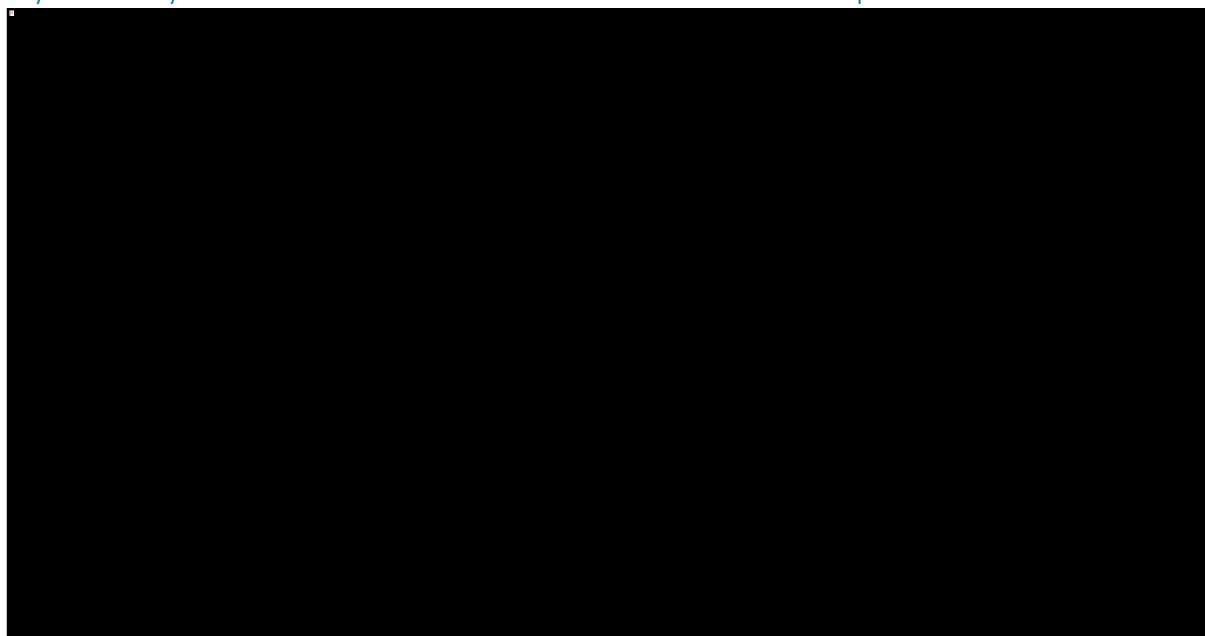
Model	AIC	$\Delta$ AIC <sup>1</sup>	BIC	$\Delta$ BIC <sup>1</sup>
Wykładniczy	■	■	■	■
<b>Weibulla</b>	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■

Model	AIC	$\Delta AIC^1$	BIC	$\Delta BIC^1$
Uogólniony gamma	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■

1) Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Na podstawie wartości wskaźników dopasowania natychmiast wykluczono modele wykładniczy, log-normalny oraz Gompertza, uznając je za niedostatecznie dopasowane do danych pierwotnych. Spośród pozostałych czterech modeli porównywalnym dopasowaniem wykazują się modele Weibulla oraz gamma, natomiast modele log-logistyczny oraz uogólniony gamma zostały uznane za gorzej dopasowane ( $\Delta AIC/BIC > 4$ ). Wizualna ocena dopasowanych krzywych wskazuje na realistyczne długookresowe projekcje modeli: Weibulla, wykładniczego, Gamma i uogólnionego gamma (<5% leczonych do 10 latach). Ostatecznie jako model o najlepszym dopasowaniu wybrano rozkład najlepiej dopasowany do danych (Weibulla), natomiast w analizie wrażliwości testowano inne krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (gamma, uogólniony gamma i log-logistyczną), jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji krzywą Weibulla. W ramach AW uwzględniono ponadto wariant z jednostkowym rocznym czasem leczenia (tj. przy naliczaniu kosztów pełnych 52 tygodni leczenia).

Wykres 2. Krzywa czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w terapii 1L NDRP.



Ponieważ w analizie nie wykazano istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej leczenia atezolizumabem i pembrolizumabem (zob. *AKL Tecentriq 2021*), a czas leczenia immunoterapią w programie

jest ściśle uzależniony od wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, zgodnie z założeniami analizy minimalizacji kosztów przyjęto **wspólny rozkład czasów leczenia dla ramienia atezolizumabu i pembrolizumabu**. Należy ponadto zaznaczyć, że czas leczenia pembrolizumabem w badaniach RCT w rozważanym wskazaniu (*KEYNOTE-024* i *KEYNOTE-042*) był ograniczony do dwóch lat (kryterium nie występujące w programie lekowym), w związku z czym wykorzystanie krzywych TTD z badań dla pembrolizumabu istotnie zaniżałoby rzeczywisty czas leczenia pacjentów warunkach programu lekowego.

Mając na uwadze, że kryteria zakończenia leczenia w badaniu RCT były nieco mniej restrykcyjne niż w obowiązującym (dla PEMBRO) i wnioskowanym (dla ATEZO) programie lekowym, tj. pacjenci ze stwierdzoną progresją choroby wg RECIST 1.1 mogli kontynuować immunoterapię do utraty korzyści klinicznej z leczenia, w ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowy wariant z korektą czasu do zakończenia leczenia o leczenie po progresji choroby w badaniu *IMpower110*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W drugim wariantcie analizy wrażliwości, czas leczenia immunoterapią oszacowano w oparciu o dane Funduszu dostępne w portalu Statystyki NFZ (sekcja Statystyka Leki – Programy lekowe), przedstawiająca miesięczne oraz skumulowane liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach programu B.6. W celu porównania rzeczywistego czasu leczenia PEMBRO w programie lekowym oraz rozkładu czasu leczenia w oparciu o badanie *IMpower110*, obliczono kolejno:

- Średnią liczbę pacjentów leczonych pembrolizumabem miesięcznie w okresie 05.2018 (pierwszy miesiąc refundacji PEMBRO) do 12.2020 na podstawie Statystyk NFZ ([REDACTED]). W oszacowaniach uwzględniono fakt, że u części leczonych mogło wystąpić opóźnienie dawki bądź też pembrolizumab był zastosowany w schemacie co 6 tyg. (a zatem pacjenci ci nie byli raportowani w niektórych miesiącach jako otrzymujący leczenie, pomimo że nie zakończyli definitywnie leczenia), dopuszczając maksymalnie 1-miesięczny odstęp między kolejnymi

dawkami; zastosowana korekta nie wpływała jednak istotnie na oszacowania ( [REDACTED] [REDACTED] ).

- Teoretyczną średnią liczbę pacjentów leczonych miesięcznie pembrolizumabem w analogicznym przedziale czasowym (05.2018-12.2020) przy założeniu rozkładu czasu leczenia po włączeniu do programu zgodnie z krzywą TTD z modelu; w tym celu, na podstawie Statystyk NFZ wyznaczono liczbę nowowłączanych pacjentów w każdym miesiącu i wykonano przepływ pacjentów w programie zgodnie z krzywą przyjętą w modelu. Obliczona w ten sposób średniomiesięczna liczba leczonych wyniosła [REDACTED], co oznacza, że rzeczywista liczba leczonych miesięcznie pembrolizumabem wg Statystyk NFZ była [REDACTED]

## 5.4 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia (7 dni). Ze względu na różny rytm stosowania immunoterapii w rozważanym wskazaniu – 2, 3 lub 4 tyg. dla atezolizumabu (*ChPL Tecentriq*) oraz 3 lub 6 tyg. dla pembrolizumabu (*ChPL Keytruda*), przyjęty cykl obliczeniowy umożliwił precyzyjną kalkulację kosztów immunoterapii w programie lekowym.

Ze względu na fakt, że oceniane interwencje są podawane w pierwszym dniu cyklu, w modelu nie stosowano korekty połowy cyklu dla kosztów leczenia w programie.

## 5.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii



medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

W analizie podstawowej przyjęto horyzont dożywotni. Decyzję tę uzasadniono faktem, że leczenie atezolizumabem w monoterapii we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca jest kontynuowane do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, bez dodatkowych ograniczeń czasowych, i może wynosić nawet wiele lat (u pacjentów z długookresową stabilizacją choroby w trakcie leczenia). Jako przybliżenie horyzontu dożywotniego przyjęto okres 20 lat od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii NDRP porównywanymi interwencjami. W ramach analizy wrażliwości przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego (1 rok), co zgodnie z wytycznymi AOTMiT również stanowi właściwe podejście analitycznym (minimalizacja kosztów, stałe cykliczne koszty leczenia).

## 5.6 Dyskontowanie

Immunoterapia pierwszej linii chorych z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca może być kontynuowana przez okres przekraczający 1 rok, w związku z czym w obliczeniach kosztów w horyzoncie dożywotnim przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

## 5.7 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych (koszty związane z leczeniem pierwszej linii rozsiałego niedrobnokomórkowego raka płuca):

- koszty porównywanych interwencji (atezolizumab, pembrolizumab),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs).

W analizie pominięto koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie, gdyż z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych immunoterapii, koszty dalszego leczenia po progresji i opieki terminalnej nie będą stanowić kosztów różniących (zatem nie wpływają na wyniki inkrementalne).

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

## 5.7.1 Ceny jednostkowe leków

### 5.7.1.1 Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq)

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), tj. [REDACTED] w ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 9. Cena jednostkowa produktu leczniczego Tecentriq w monoterapii w leczeniu 1. linii rozsia- nego NDRP (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).

Wariant RSS	Tecentriq 1200 mg	Tecentriq 840 mg
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.7.1.2 Pembrolizumab

Cenę efektywną (jednostkową) pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) szacowano na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg pembrolizumabu w pierwszym półroczu (styczeń-czerwiec) 2021 roku (DGL 24/08/2021, UR NFZ 26/2021). Ze względu na brak danych dotyczących wartości refundacji leków w podziale na wskazania kliniczne, oszacowanie przeprowadzono dla łącznej populacji leczonych PEMBRO w programach lekowych B.6 (leczenie NDRP) i B.59 (leczenie czerniaka); zob. Tabela 10.

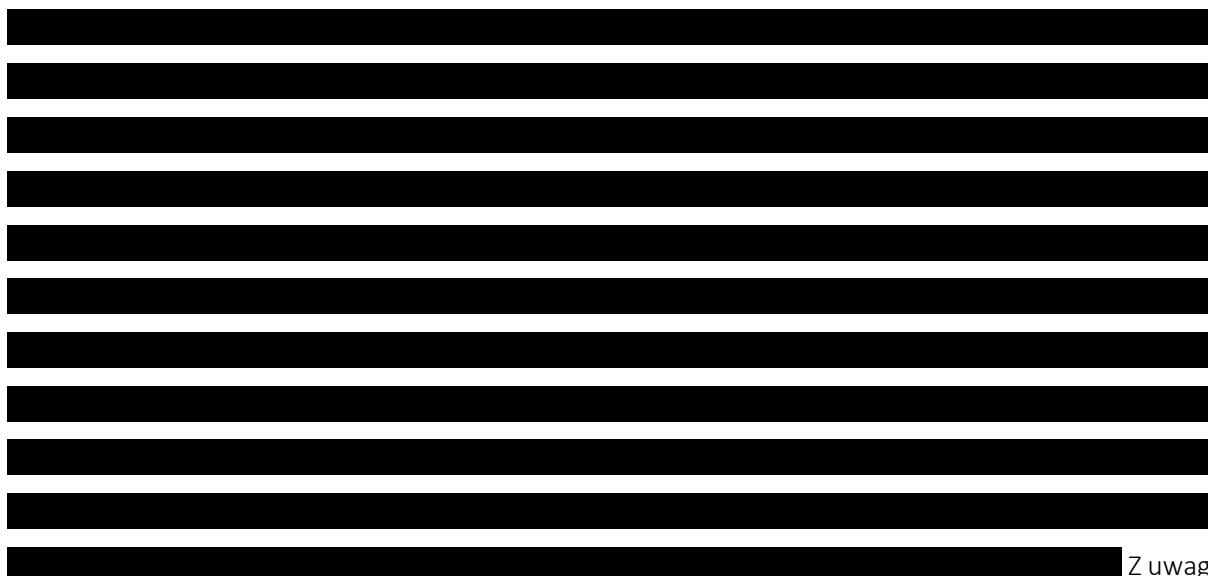
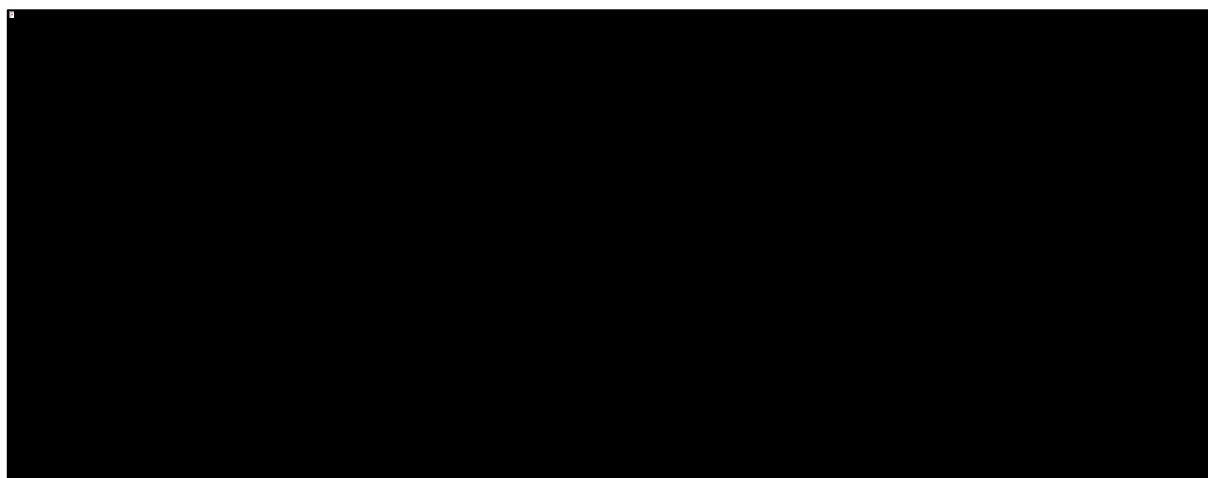
Tabela 10. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu 1. linii rozsia- nego NDRP.

	Koszt	Źródło
kwota refundacji	[REDACTED]	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r. (DGL 24/08/2021)
liczba zrefundowanych mg pembrolizumabu	[REDACTED]	Leczenie szpitalne- programy lekowe – jednostki rozliczeniowe. Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (UR NFZ 26/2021)
średnia cena efektywna / mg	[REDACTED]	Iloraz powyższych wartości

TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsia- nym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

W celu zweryfikowania ww. oszacowań, na wykresie zamieszczonym poniżej zobrazowano średnie miesięczne koszty płatnika publicznego związane z finansowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, raportowane w portalu Statystyki NFZ od maja 2018 roku (pierwszy miesiąc refundacji pembrolizumabu) do grudnia 2020 roku.

Wykres 3. Wydatki miesięczne płatnika na finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na podstawie danych NFZ.



Z uwagi na powyższe można uznać, że średni koszt pembrolizumabu wyliczony na podstawie danych NFZ z 2021 roku jest zgodny ze średnimi miesięcznymi kosztami płatnika raportowanymi w Statystykach NFZ.

Dodatkowo zebrano dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezione w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>). Nie wykorzystano ich jednak do oszacowania ceny jednostkowej, uznając, że nie odzwierciedlają one kosztów rzeczywistych pembrolizumabu dla płatnika (zob. Załącznik 13.2) – podsumowanie średnich kosztów wyliczonych na podstawie danych z przetargów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ceny jednostkowe pembrolizumabu na podstawie danych z przetargów (<https://platformazakupowa.pl/>).

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

Wobec powyższego, zdecydowano konserwatywnie na przyjęcie ceny jednostkowej pembrolizumabu oszacowanej w oparciu o dane refundacyjne NFZ, według których średnia cena efektywna za 1 miligram leku wynosi ██████████ w przeliczeniu na opakowanie jednostkowe (fiolka 100 mg).

### 5.7.2 Dawkowanie leków

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatora, oparte na charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Tecentriq*, *ChPL Keytruda*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora.

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Zawartość stosowanej fiołki	Liczba fiołek / cykl	Dawkowanie	
				dawka leku podawana w cyklu	Długość cyklu immunoterapii
Tecentriq	atezolizumab	1200 mg	1	1200 mg	21 dni
		840 mg	1	840 mg	14 dni
		840 mg	2	1680 mg	28 dni
Keytruda	pembrolizumab	100 mg	2	200 mg	21 dni
		100 mg	4	400 mg	42 dni

Zgodnie z *ChPL Tecentriq*, jak i wnioskowanym programem lekowym, atezolizumab w leczeniu NDRP może być podawany w trzech alternatywnych schematach leczenia: w dawce 1200 mg (1 fiołka 1200

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

mg) co 21 dni, w dawce 840 mg (1 fiołka 840 mg) co 14 dni lub 1680 mg (2 fiołki 840 mg) co 28 dni, w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Udziały poszczególnych schematów dawkowania, stanowiące wagi do oszacowania średniego kosztu strategii ATEZO, określono w oparciu o prognozy wnioskodawcy. Na tej podstawie przyjęto, że [REDACTED]

[REDACTED]). W analizie wrażliwości testowano wpływ założenia stosowania każdego z trzech alternatywnych schematów u wszystkich pacjentów.

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

Dostępne dane NFZ dotyczące świadczeń z zakresu programów lekowych nie umożliwiają oszacowania odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem w warunkach programu lekowego w Polsce. W związku z powyższym, w analizie podstawowej posłużono się danymi odnalezionymi w literaturze (*Rowe 2020*), gdzie 63,6% pacjentów leczonych pembrolizumabem w trzech ośrodkach w Wielkiej Brytanii otrzymywało terapię w schemacie 200 mg co 3 tygodnie, a 36,4% przyjmowało pembrolizumab w schemacie 400 mg co 6 tygodni. Analiza *Rowe 2020* stanowiła ocenę bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w wymienionych powyżej schematach u pacjentów z nowotworami – nie wyszczególniono podgrupy chorych na NDRP, co stanowi pewne ograniczenie analizy. Niemniej jednak badanie zostało przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki, w związku z czym przyjęto, że odsetki te mogą realistycznie odzwierciedlać strukturę dawkowania pembrolizumabu w warunkach programu lekowego. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, w analizie wrażliwości testowano skrajne warianty z założeniem kolejno 100% i 0% leczonych pembrolizumabem co 3 tyg. (tj. warianty porównania wyłącznie ze schematem 200 mg co 3 tyg. oraz ze schematem 400 mg co 6 tyg.).

Podsumowanie założeń dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów immunoterapii w ramieniu interwencji i komparatora w analizie podstawowej przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Udział poszczególnych schematów dawkowania ATEZO i PEMBRO.

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Schemat dawkowania	Udział w liczbie leczonych daną substancją czynną	Źródło
Atezolizumab (Tecentriq)	1200 mg co 3 tygodnie	■	Na podstawie prognoz wnioskodawcy
	840 mg co 2 tygodnie	■	
	1680 mg co 4 tygodnie	■	
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg co 3 tygodnie	■	na podst. Rowe 2020
	400 mg co 6 tygodnie	■	

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki opisanych powyżej leków. Zgodnie z *ChPL Tecentriq* oraz *ChPL Keytruda*, w przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się na przyjęcie kolejnej dawki. Zakładając, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki preparatu, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowe dawkowanie wydaje się wystarczające dla uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi ograniczenia analizy. Założenie to potwierdzają dane dotyczące ekspozycji na leczenie atezolizumabem w łącznej populacji badania *IMpower110* (n=286), gdzie mediana intensywności dawki atezolizumabu wyniosła 99% (*EPAR Tecentriq 2021*).

### 5.7.3 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 tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do *NFZ 167/2021*), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków w programie lekowym B.6.

Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 167/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł

\* cena punktu = 1 zł.

Zarówno atezolizumab jak i pembrolizumab podawane są w infuzji dożylniej. W związku z tym, koszt cyklu podania terapii odnośnie ocenianej interwencji oraz komparatora przyjęto na poziomie hospitalizacji jednodniowej, wynoszącego aktualnie 486,72 zł (NFZ 167/2021). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. w jednym dniu każdego cyklu immunoterapii (14/21/28 dni dla ATEZO i 21/42 dni dla PEMBRO) – szczegóły w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (atezolizumab, pembrolizumab).

Interwencja	Liczba dni podania leku / cykl (14/21/28* dni)	Koszt podania leków / cykl (21/42^ dni)
Atezolizumab (Tecentriq)	1	486,72 zł
Pembrolizumab (Keytruda)	1	486,72 zł

\* zgodnie z informacją dotyczącą dawkowania atezolizumabu (ChPL Tecentriq i projekt programu lekowego), uwzględniono podanie leczenia w schematach 1200 mg co 21 dni, 840 mg co 14 dni lub 1680 mg co 28 dni.

^ zgodnie z informacją dotyczącą dawkowania pembrolizumabu (ChPL Keytruda), uwzględniono podanie leczenia w schematach 200 mg co 21 dni lub 400 mg co 42 dni.

#### 5.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki, zarówno w trakcie leczenia atezolizumabem jak i pembrolizumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie.

Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (PPL Tecentriq 2021; zob. APD Tecentriq 2021) monitorowanie leczenia atezolizumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się co 6-12 tygodni w przypadku monitorowania bezpieczeństwa leczenia oraz co 9-12 tygodni odnośnie monitorowania skuteczności terapii. Identyczny schemat postępowania odnaleziono dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii (MZ 21/10/2021).

W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być rozliczane w ramach świadczenia związanego z podaniem leków (zob. Rozdział 5.7.3). Jako że wizyty związane z podaniem leków rozliczane są z większą częstotliwością (co 2-6 tyg.), nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania leczenia w programie.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia preparatem Tecentriq jest analogiczny do zakresu diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii pembrolizumabem, stanowiącego część programu B.6 (MZ 21/10/2021). W związku z tym, kwotę rocznego ryczału za diagnostykę w programie przyjęto na poziomie wyceny aktualnego świadczenia (zał. 2 do NFZ 167/2021): 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca”. Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 2 do NFZ 167/2021).

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

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku. Koszt diagnostyki w modelu naliczono w przedziałach miesięcznych ( $3\,927\text{ zł}/12 = 327\text{ zł}/\text{mies.}$ ) w okresie pozostawania chorych na terapii (czas całkowity leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia).

Omawiane założenia są wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

### 5.7.5 Koszty zdarzeń niepożądanych

Ze względu na brak publikowanych danych dotyczących częstości występowania AEs u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na TC, koszty AEs oszacowano w oparciu o informacje dla tej populacji, dostarczone przez Wnioskodawcę (dane niepublikowane). Dane te pochodziły z wyników dotyczących populacji włączonej do próby klinicznej *IMpower110*, do którego włączano chorych z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  na TC lub  $\geq 1\%$  na IC (autorzy badania wyszczególnili podgrupę pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, jednak nie zamieścili w publikacji wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa w tej podgrupie).

Odnosnie oceny bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie schematów terapii pembrolizumabem, w oparciu o informacje odnalezione w literaturze (*Lala 2020*, *Rowe 2020*) przyjęto założenie, że wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w schematach 200 mg co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni są zbliżone. W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa atezolizumabu i pembrolizumabu,

TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



przeprowadzonym w analizie klinicznej (zob. *AKL Tecentriq 2021*) wykorzystano informacje z RCT *KEYNOTE-024* oraz *KEYNOTE-042*, w których pembrolizumab podawano w schemacie trzytygodniowym. Wobec powyższego, wykorzystanie częstości AEs z badań RCT dla pembrolizumabu uznano za zasadne do oceny kosztów zdarzeń niepożądanych dla obu dostępnych schematów dawkowania PEMBRO. Próba kliniczna *KEYNOTE-024* obejmowała populację chorych z NDRP z PD-L1  $\geq 50\%$ , natomiast do badania *KEYNOTE-042* włączano pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ ; w analizie wykorzystano częstości AEs pochodzące z populacji zgodnej z wnioskowaną (tj. z badania *KEYNOTE-024*; *Reck 2016*, *Reck 2019*, *Reck 2021*).

Podobnie, uwzględnienie częstości AEs z badania *IMpower110* dla wszystkich schematów atezolizumabu jest uzasadnione zbliżonym bezpieczeństwem terapii ATEZO stosowanej co 2, 3 i 4 tyg., wykazanym w badaniu *Morrissey 2019* (szczegóły w *AKL Tecentriq 2021*).

Zaznaczyć należy, że dane otrzymane od Wnioskodawcy ad. oceny bezpieczeństwa pacjentów z wysoką ekspresją (PD-L1  $\geq 50\%$ ) przedstawiają liczby epizodów poszczególnych AEs, a nie liczby pacjentów, u których odnotowano przynajmniej jedno wystąpienie zdarzenia. Z kolei częstość AE raportowana dla pembrolizumabu oznacza odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem. Rozbieżność ta stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, przy czym należy zaznaczyć, że zastosowane podejście jest konserwatywne, gdyż może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych kosztów leczenia w ramieniu komparatora w przypadku występowania wielokrotnych epizodów tego samego zdarzenia niepożądanego u leczonych pembrolizumabem.

W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości wykonano alternatywne oszacowanie w oparciu o dane z badania klinicznego *IMpower110* dla całej populacji włączonej do próby (chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ ). W populacji tej częstości AEs raportowano w analogiczny sposób jak dla pembrolizumabu (jako odsetek pacjentów z  $\geq 1$  epizodem), co zapewnia lepszą porównywalność między grupami. Ograniczeniem tej analizy jest niepełna zgodność porównywanych populacji (dowolna ekspresja PD-L1 w ramieniu ATEZO i wysoka ekspresja w badaniu dla PEMBRO).

W analizie uwzględniono koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w 3, 4 lub 5 stopniu nasilenia, odnotowanych z częstością co najmniej 1% pacjentów w którymkolwiek z porównywanych ramion leczenia (atezolizumab lub pembrolizumab). Każdemu z uwzględnionych zdarzeń przypisano koszt pojedynczego epizodu. Koszt poszczególnych AEs szacowano na podstawie odsetka chorych, u których zdarzenie to odnotowano oraz kosztu hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie na podstawie powyższych kryteriów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. AEs odnotowane u  $\geq 1\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup (atezolizumab, pembrolizumab), chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ .

Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych z raportowanymi AEs <sup>^</sup>		Częstość występowania AEs	
	Atezolizumab, N = 107	Pembrolizumab, N = 154	Atezolizumab	Pembrolizumab
Biegunka	■	■	■	■
Gorączka	■	■	■	■
Hiperkaliemia	■	■	■	■
Hiponatremia	■	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■	■
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu	■	■	■	■
Wysypka	■	■	■	■
Zaburzenia układu immunologicznego	■	■	■	■
Zapalenie jelit	■	■	■	■
Zapalenie naczyń	■	■	■	■
Zapalenie płuc ( <i>Pneumonia</i> )	■	■	■	■
Zapalenie wątroby	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	■	■	■	■

<sup>^</sup> dane dla chorych leczonych atezolizumabem przedstawiają liczbę raportowanych epizodów AEs, natomiast dla pembrolizumabu – liczbę pacjentów z odnotowanymi AEs.

Koszt hospitalizacji obliczono przypisując każdemu z wyszczególnionych AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Koszt AEs, dla których przypisano więcej niż jedną grupę JGP obliczono stosując średnią ważoną z uwzględnieniem liczby hospitalizacji w danej grupie (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2020 rok). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 18. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Biegunka	■	■	■
Gorączka	■	■	■

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Hiperkaliemia			
Hiponatremia			
Niedokrwistość			
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu			
Zaburzenia układu immunologicznego			
Zapalenie jelit			
Zapalenie naczyń			
Zapalenie płuc ( <i>Pneumonitis</i> )			
Zapalenie wątroby			

Dla zdarzeń niepożądanych nie wymagających hospitalizacji przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego (Tabela 19).

Tabela 19. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (DSOZ 129/2021).

Zdarzenie niepożądane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Średni koszt jednostkowy świadczeń
Wysypka		
Zmęczenie		
Zwiększenie aktywności aminotransferaz		

Obliczone koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych, po uwzględnieniu powyższych danych, przedstawiają się następująco (zob. Tabela 20):

Tabela 20. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie, chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ .

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego	
	Atezolizumab	Pembrolizumab
Biegunka	████	████
Gorączka	████	████
Hiperkaliemia	████	████
Hiponatremia	████	████
Niedokrwistość (anemia)	████	████
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu	████	████
Wysypka	████	████
Zaburzenia układu immunologicznego	████	████
Zapalenie jelit (Colitis)	████	████
Zapalenie naczyń	████	████
Zapalenie płuc (Pneumonitis)	████	████
Zapalenie wątroby (Hepatitis)	████	████
Zmęczenie	████	████
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	████	████
<b>RAZEM</b>	████	████

Ostatecznie średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w terapii rozsiańego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 wynosi ██████████.

W dodatkowym wariantcie oszacowania testowanym w ramach AW, średni koszt AEs na jednego pacjenta wyniósł odpowiednio ██████████; szczegółowe kalkulacje zamieszczono w załączniku 0.

### 5.7.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia w przeliczeniu na 1 cykl stosowania atezolizumabu i pembrolizumabu, z uwzględnieniem kosztów podania leków oraz diagnostyki ujętych w programie lekowym w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz kosztów zdarzeń niepożądanych, raportowanych w trakcie leczenia wymienionymi preparatami.

Tabela 21. Zestawienie kosztów terapii NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w przeliczeniu na 1 cykl immunoterapii.

Kategoria kosztu/parametr	Atezolizumab			Pembrolizumab	
	Schemat 1200 mg/3 tyg.	Schemat 840 mg/2 tyg.	Schemat 1680 mg/4 tyg.	schemat 200 mg/3 tyg.	schemat 400 mg/6 tyg.
Długość cyklu immunoterapii	21 dni (3 tyg.)	14 dni (2 tyg.)	28 dni (4 tyg.)	21 dni (3 tyg.)	42 dni (6 tyg.)
Immunoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie leków w programie	████	████	████	████	████
Diagnostyka w programie (w przeliczeniu na miesiąc) <sup>1</sup>	████	████	████	████	████
Koszty zdarzeń niepożądanych <sup>2</sup>	████	████	████	████	████

1 koszt diagnostyki w programie lekowym naliczono zgodnie z przyjętymi aktualnymi zasadami rozliczania diagnostyki, w przeliczeniu na miesiąc pobytu w programie;

2 koszt AEs naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia.

## 6 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

### 6.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/zakładzenie
<b>Parametry globalne</b>		
Perspektywa analizy (Rozdział 5.2)	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy (Rozdział 5.5)	20 lat (dożywotni)	Zakładzenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego modelu (Rozdział 5.4)	3 tygodnie (21 dni)	Zgodnie z rytmem stosowania immunoterapii (ChPL Tecentriq, ChPL Keytruda)
Roczna stopa dyskonta dla kosztów (Rozdział 5.6)	5%	AOTMiT 2016
<b>Parametry kosztowe</b>		
Tecentriq (za 1 fiolkę 1200 mg) (Rozdział 5.7.1.1)	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Tecentriq (za 1 fiolkę 840 mg) (Rozdział 5.7.1.1)	██████████	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Keytruda (średnia cena efektywna / mg) (Rozdział 5.7.1.2)	██████████	Obliczenia w oparciu o kwotę refundacji (DGL 24/08/2021) i liczbę zrefundowanych mg pembrolizumabu (UR NFZ 26/2021) w pierwszym półroczu 2021 r.
Koszty podania atezolizumabu i pembrolizumabu (Rozdział 5.7.3)	486,72 zł/cykl immunoterapii	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zał. 1 do NFZ 167/2021)
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii (Rozdział 5.7.4)	3 927 zł/rok	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (NFZ 167/2021)
Koszty AEs / pacjenta (Rozdział 5.7.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab: 531 zł</li> <li>• pembrolizumab: 422 zł</li> </ul>	SAEs oraz AEs 3-go, 4-go i 5-go stopnia raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; ATEZO: populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (RCT <i>IMpower110</i> , dane dostarczone przez Wnioskodawcę [niepublikowane]), PEMBRO: populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 z RCT <i>KEYNOTE-024</i>
<b>Zużycie zasobów</b>		
Schemat dawkowania atezolizumabu (Rozdział 2.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1200 mg co 21 dni (3 tyg.)</li> <li>• 840 mg co 14 dni (2 tyg.)</li> <li>• 1680 mg co 28 dni (4 tyg.)</li> </ul>	<i>ChPL Tecentriq</i> , projekt PL
Schemat dawkowania pembrolizumabu (Rozdział 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg co 21 dni (3 tyg.)</li> <li>• 400 mg co 42 dni (6 tyg.)</li> </ul>	<i>ChPL Keytruda</i> , MZ 21/10/2021
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia atezolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1200 mg co 3 tyg.: █████</li> <li>• 840 mg co 2 tyg.: █████</li> <li>• 1680 mg co 4 tyg.: █████</li> </ul>	Założenie w oparciu o prognozy wnioskodawcy
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg co 3 tyg.: 64%</li> <li>• 400 mg co 6 tyg.: 36%</li> </ul>	Założenie w oparciu o <i>Rowe 2020</i>
Krzywa czasu leczenia (Rozdział 5.3: Czas do zakończenia leczenia [TTD])	Weibulla; parametry rozkładu: ██████████	Model parametryczny dopasowany do indywidualnych danych TTD z badania <i>IMpower110</i> (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę)

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Dyskontowanie kosztów	tak (5%)	nie (0%)	<i>AOTMIT 2016</i>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
2	Koszt pełnej jednorocznej terapii	wg krzywej czasu leczenia (TTD)	Jednostkowa roczna długość terapii (18/26/13 cykli leczenia atezolizumabem w schemacie co 3/2/4 tyg., 18/9 cykli leczenia pembrolizumabem w schemacie co 3/6 tyg.)	Zgodnie z liczbą cykli immunoterapii przypadającą na jeden rok leczenia
3	Krzywa czasu leczenia		Gamma (parametry rozkładu – zob. Tabela 7)	Założenie własne, wynikające z faktu, że w momencie przeprowadzenia analizy przeżycia w badaniu <i>IMpower110</i> krzywe czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem nie osiągnęły wartości zero. W związku z tym, modelowanie czasu leczenia w horyzoncie dożywnym wymagało ekstrapolacji krzywej TTD poza horyzont badania RCT. W ramach AW przetestowano krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (gamma, uogólniony gamma i log-logistyczną), jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji krzywą Weibulla.
4	Krzywa czasu leczenia		Log-logistyczna (parametry rozkładu – zob. Tabela 7)	
5	Krzywa czasu leczenia		Uogólniona gamma (parametry rozkładu – zob. Tabela 7)	
6	Krzywa czasu leczenia	Weibulla (parametry rozkładu – zob. Tabela 7)	Kaplan-Meier + Weibulla (krzywa K-M – zob. załącznik 13.4, Tabela 37; parametry rozkładu – zob. Tabela 7)	
7	Krzywa czasu leczenia		Weibulla, z korektą parametru skali o leczenie po wystąpieniu progresji w badaniu <i>IMpower110</i> Parametry rozkładu: ██████████	
8	Krzywa czasu leczenia		Weibulla, z korektą parametru skali o rzeczywiste dane dotyczące czasu leczenia pembrolizumabem w programie B.6 Parametry rozkładu: ██████████	Wariant uzasadniony dostępnością do danych NFZ dotyczących rzeczywistego rozkładu czasu leczenia immunoterapią w analogicznym wskazaniu w programie B.6
9	Średnia cena efektywna pembrolizumabu	██████████	██████████	Oszacowanie na podstawie danych z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezione w portalu Platforma zakupowa Open Nexus
10	Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia atezolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>1200 mg co 3 tyg.: ██████████</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1200 mg co 3 tyg.: 100%</li> </ul>	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
11	Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia atezolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>840 mg co 2 tyg.: ██████████</li> <li>1680 mg co 4 tyg.: ██████████</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>840 mg co 2 tyg.: 100%</li> </ul>	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
12	Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia atezolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>1680 mg co 4 tyg.: ██████████</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1680 mg co 4 tyg.: 100%</li> </ul>	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
13	Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg co 3 tyg.: 64%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg co 3 tyg.: 100%</li> <li>400 mg co 6 tyg.: 0%</li> </ul>	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
14	Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mg co 6 tyg.: 36%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg co 3 tyg.: 0%</li> <li>400 mg co 6 tyg.: 100%</li> </ul>	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
15	Koszty leczenia AEs	Uwzględnione; [redacted]	Nieuwzględnione; <ul style="list-style-type: none"> <li>atezolizumab: 0 zł</li> <li>pembrolizumab: 0 zł</li> </ul>	Założenie własne, uzasadnione brakiem istotnych różnic (lub różnicami na korzyść ATEZO) w porównaniu pośrednim bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO (AKL Tecentriq 2021)
16	Koszty leczenia AEs	[redacted]	[redacted]	SAEs oraz AEs 3-go, 4-go i 5-go stopnia raportowane u ≥ 1% pacjentów w którejkolwiek z grup; ATEZO: populacja ogólna RCT <i>IMpower110</i> , PEMBRO: populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 z RCT <i>KEYNOTE-024</i>

## 7 Walidacja modelu

### 7.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 2019).

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.

### 7.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań



farmakoeconomicznych dotyczących zastosowania leczenia 1. linii atezolizumabem w monoterapii w leczeniu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W wyniku przeglądu odnaleziono 4 badania ekonomiczne spełniające kryteria włączenia – wyniki opisano szczegółowo w Rozdziale 4.

### 7.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

## 8 Wyniki analizy podstawowej

### 8.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

#### 8.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

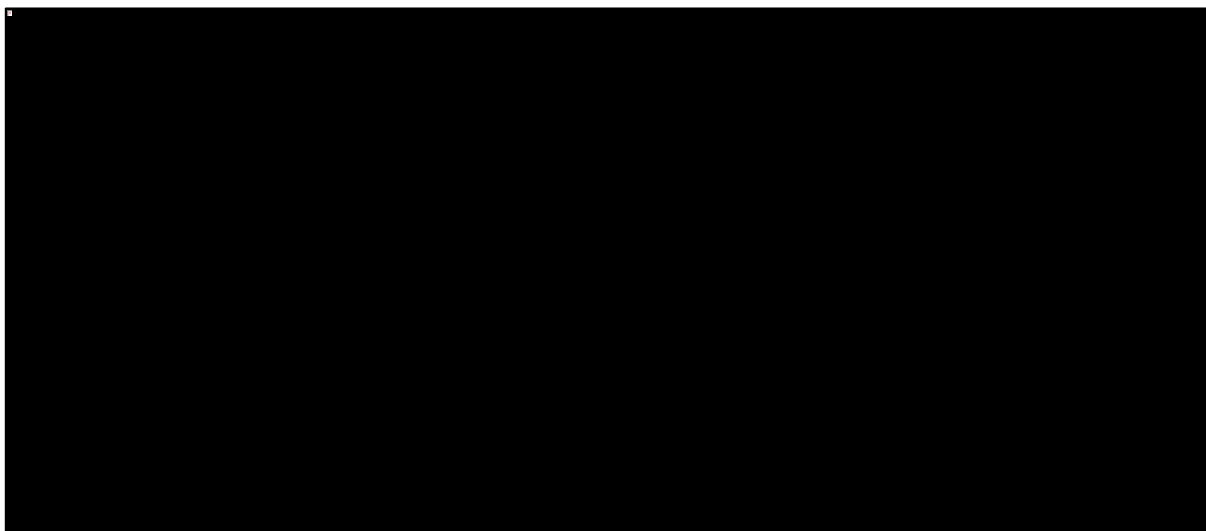
Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Koszty terapii jednego pacjenta		Różnica kosztów (atezolizumab vs pembrolizumab)
atezolizumab	pembrolizumab	
██████████	██████████	██████████

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq jest ██████████ w porównaniu do monoterapii pembrolizumabem.

Wyniki analizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę kosztów ocenianych immunoterapii przedstawia Tabela 25.

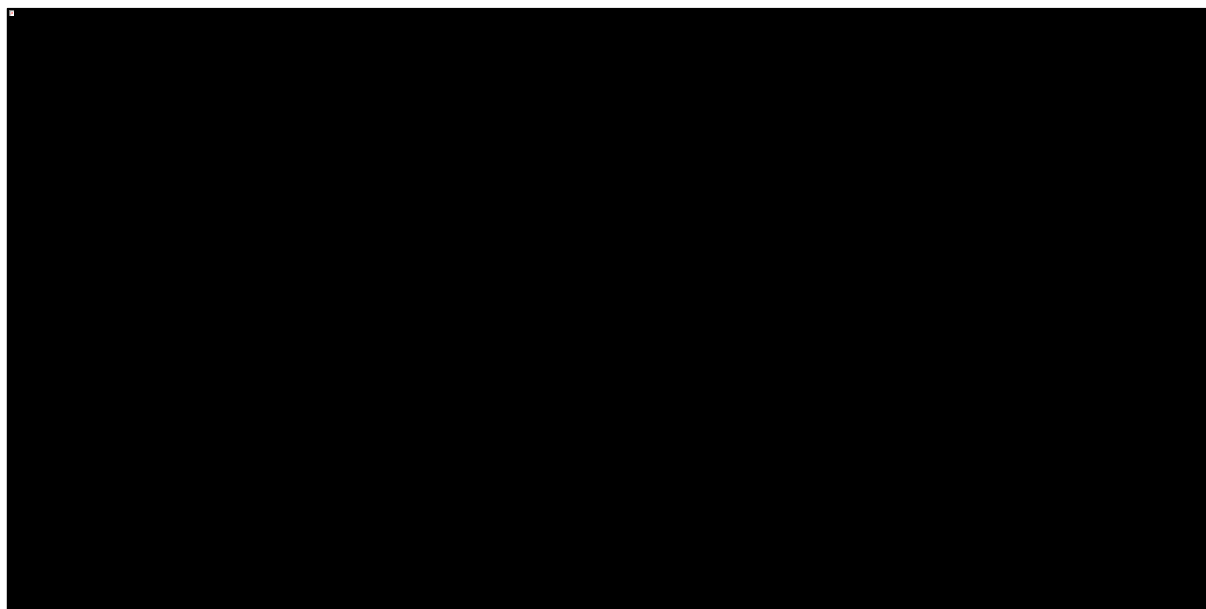
Tabela 25. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednego pacjenta		Różnica kosztów (atezolizumab vs pembrolizumab)
	atezolizumab	pembrolizumab	
Immunoterapia	██████████	██████████	██████████
Podanie leków w programie	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka w programie	██████████	██████████	██
Koszty zdarzeń niepożądanych	████	████	████

Koszty immunoterapii (atezolizumab, pembrolizumab) stanowiły główną różnicą składową kosztów. Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, koszt atezolizumabu jest ██████████ w porównaniu do kosztu pembrolizumabu. Pomimo przyjęcia jednakowych kosztów jednorazowego podania leku zarówno dla produktu Tecentriq jak i pembrolizumabu (na poziomie kosztu hospitalizacji jednodniowej), średni całkowity koszt podania atezolizumabu jest ██████████, co wynika z faktu, że pacjenci w ramieniu komparatora otrzymują leczenie z mniejszą częstotliwością (██████████). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych atezolizumabem były ██████████ od kosztów AEs w ramieniu pembrolizumabu. Koszty diagnostyki w programie lekowym ██████████

Wyniki zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



### 8.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

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

Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Koszty terapii jednego pacjenta		Różnica kosztów (atezolizumab vs pembrolizumab)
atezolizumab	pembrolizumab	
██████████	██████████	██████████

Średni całkowity koszt leczenia pierwszej linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq jest ██████████ w porównaniu do terapii pembrolizumabem.

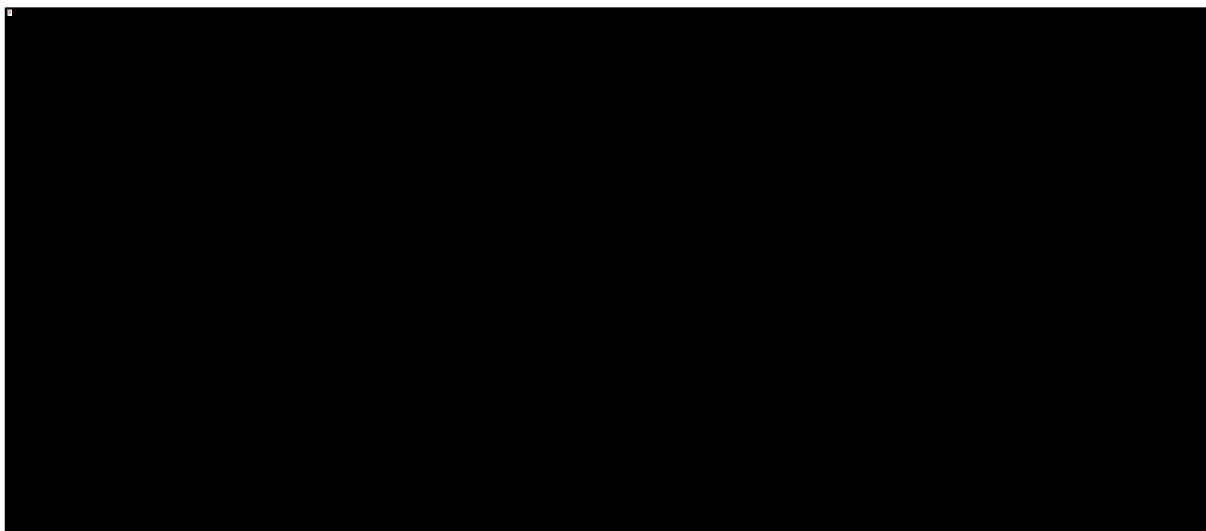
Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozlanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Tecentriq.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę kosztów ocenianych immunoterapii przedstawia Tabela 27.

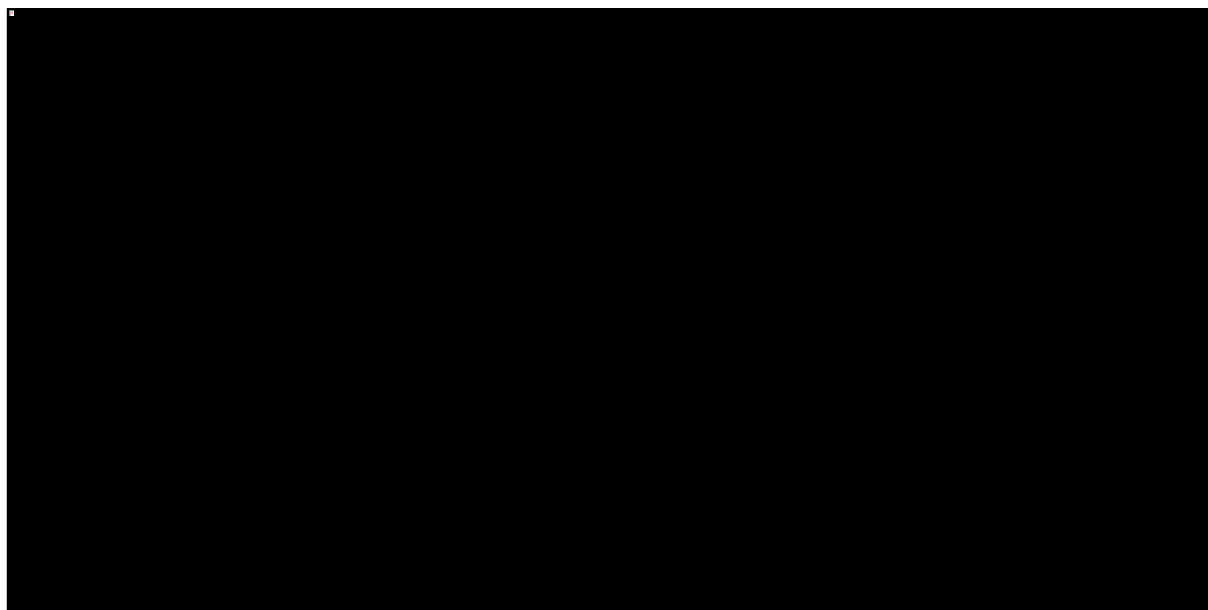
Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednego pacjenta		Różnica kosztów (atezolizumab vs pembrolizumab)
	atezolizumab	pembrolizumab	
Immunoterapia	████████	████████	████████
Podanie leków w programie	████████	████████	████████
Diagnostyka w programie	████████	████████	██
Koszty zdarzeń niepożądanych	████	████	████

Koszty immunoterapii bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, koszt atezolizumabu jest ██████████ w porównaniu do kosztu pembrolizumabu. Różnice kosztu jednorazowego podania leków w programie, diagnostyki oraz zdarzeń niepożądanych w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka były takie same jak w wariacie z RSS.

Wyniki zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.



## 8.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg tak, aby koszt terapii atezolizumabem był równy kosztowi terapii komparatorem (inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

W analizie podstawowej, w ramieniu wnioskowanej technologii stosowane są obie prezentacje produktu Tecentriq (1200 mg i 840 mg), w związku z czym w kalkulacjach cen progowych założono dodatkowo, że

[Redacted text block]





Wykres 8. AW CMA, zmiana różnicy kosztów ATEZO vs PEMBRO względem wariantu podstawowego, z uwzględnieniem RSS.



## 9.2 Analiza minimalizacji kosztów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

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

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości, atezolizumab vs pembrolizumab, bez uwzględnienia RSS.

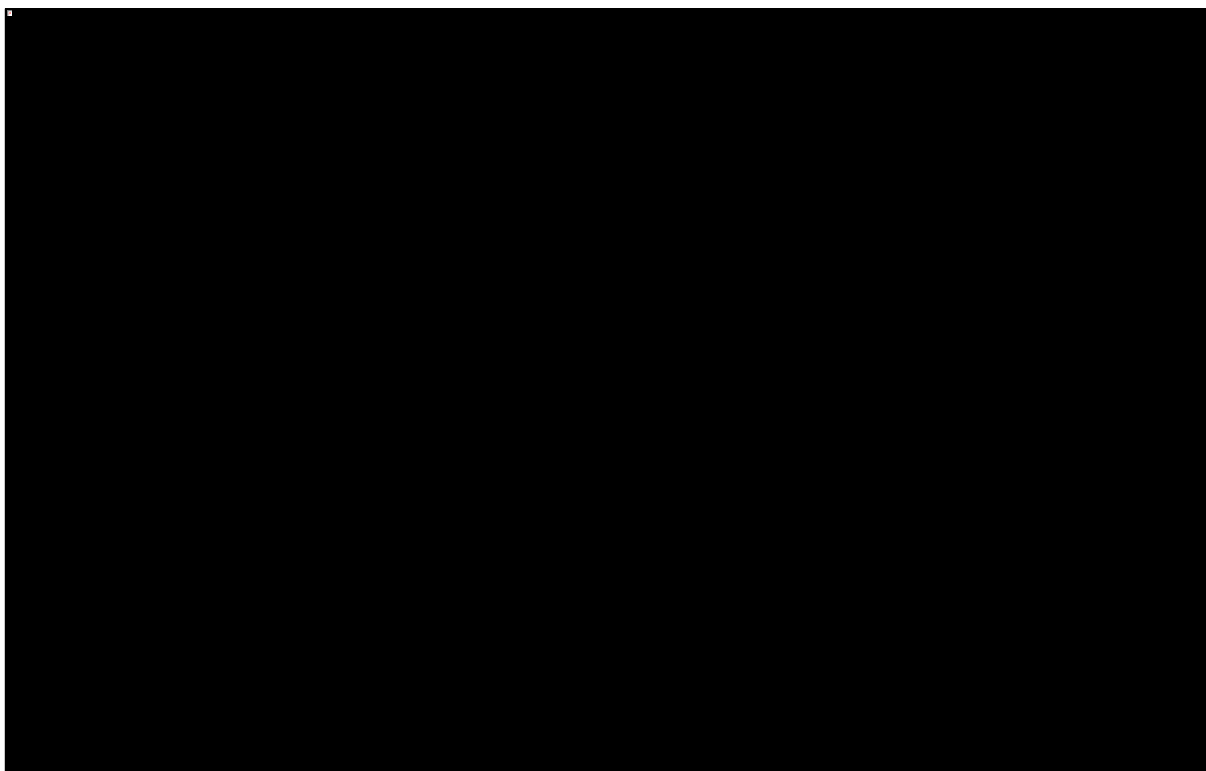
Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów
	atezolizumab	w tym koszt ref. Tecentriq	pembrolizumab	
wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	██████	██████

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1





Wykres 9. AW CMA, zmiana różnicy kosztów ATEZO vs PEMBRO względem wariantu podstawowego, bez uwzględnienia RSS.



### 9.3 Wyniki analizy progowej

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (obniżenie ceny efektywnej), obliczone ceny progowe są wspólne dla wariantów z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Ceny progowe produktu Tecentriq w wariantach analizy wrażliwości, atezolizumab vs pembrolizumab.

Scenariusz	Cena progowa produktu Tecentriq		
	CZN	UCZ	CHB
<b>Tecentriq 1200 mg</b>			
wariant podstawowy	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	██████
AW 2: koszt pełnej jednorocznej terapii	██████	██████	██████
AW 3: krzywa czasu leczenia- gamma	██████	██████	██████
AW 4: krzywa czasu leczenia- log-logistyczna	██████	██████	██████
AW 5: krzywa czasu leczenia- uogólniona gamma	██████	██████	██████

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Scenariusz	Cena progowa produktu Tecentriq		
	CZN	UCZ	CHB
AW 6: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + Weibull	██████	██████	██████
AW 7: korekta TTD o leczenie po progresji	██████	██████	██████
AW 8: korekta TTD o dane dla PEMBRO z programu B.6	██████	██████	██████
AW 9: cena PEMBRO z przetargów	██████	██████	██████
AW 10: stosowanie ATEZO w schemacie co 3 tyg.	██████	██████	██████
AW 11: stosowanie ATEZO w schemacie co 2 tyg.	██████	██████	██████
AW 12: stosowanie ATEZO w schemacie co 4 tyg.	██████	██████	██████
AW 13: stosowanie PEMBRO w schemacie co 3 tyg.	██████	██████	██████
AW 14: stosowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	██████	██████	██████
AW 15: nieuwzględnienie kosztów AEs	██████	██████	██████
AW 16: alternatywne oszacowanie kosztów AEs	██████	██████	██████
<b>Tecentriq 840 mg</b>			
wariant podstawowy	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	██████
AW 2: koszt pełnej jednorocznej terapii	██████	██████	██████
AW 3: krzywa czasu leczenia- gamma	██████	██████	██████
AW 4: krzywa czasu leczenia- log-logistyczna	██████	██████	██████
AW 5: krzywa czasu leczenia- uogólniona gamma	██████	██████	██████
AW 6: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + Weibull	██████	██████	██████
AW 7: korekta TTD o leczenie po progresji	██████	██████	██████
AW 8: korekta TTD o dane dla PEMBRO z programu B.6	██████	██████	██████
AW 9: cena PEMBRO z przetargów	██████	██████	██████
AW 10: stosowanie ATEZO w schemacie co 3 tyg.	██████	██████	██████
AW 11: stosowanie ATEZO w schemacie co 2 tyg.	██████	██████	██████
AW 12: stosowanie ATEZO w schemacie co 4 tyg.	██████	██████	██████
AW 13: stosowanie PEMBRO w schemacie co 3 tyg.	██████	██████	██████
AW 14: stosowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	██████	██████	██████
AW 15: nieuwzględnienie kosztów AEs	██████	██████	██████
AW 16: alternatywne oszacowanie kosztów AEs	██████	██████	██████

## 10 Ograniczenia analizy

### Cena efektywna pembrolizumabu

Średnia cena jednostkowa substancji czynnej pembrolizumab została oszacowana na podstawie dwóch różnych źródeł danych: informacji o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r. (DGL 24/08/2021) oraz liczby zrefundowanych jednostek w II kwartale 2021 r., raportowanej w Uchwale Rady NFZ (UR NFZ 26/2021). [REDACTED]

### Schemat dawkowania pembrolizumabu

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) w leczeniu NDRP podawany jest w infuzji dożylniej opcjonalnie w dwóch schematach leczenia: 200 mg co 21 dni lub 400 mg co 42 dni, brak jednak danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy w warunkach programu lekowego w Polsce. W związku z tym, w analizie podstawowej posłużono się danymi z analizy przeprowadzonej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej *Rowe 2020*, gdzie rozkład przedstawionych powyżej schematów terapii przedstawiał się następująco: 63,6% pacjentów leczono pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie, natomiast 36,4% przyjmowało schemat 400 mg pembrolizumabu co 6 tygodni. Przedstawiona w *Rowe 2020* analiza została przeprowadzona w Wielkiej Brytanii, w populacji chorych na różne typy nowotworów, bez wyszczególnienia wyników wśród chorych na niedrobnokomórkowego rakiem płuca, co niewątpliwie stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Jednakże, jak wspomniano powyżej, analizę przeprowadzono w ramach rzeczywistej praktyki, co pozwala uznać za zasadne, że dane te mogą odzwierciedlać strukturę dawkowania pembrolizumabu w warunkach programu lekowego w Polsce. Aby ocenić wpływ przyjętych proporcji na wyniki analizy podstawowej, w analizie wrażliwości testowano warianty skrajne, w których założono kolejno 100% i 0% leczonych pembrolizumabem co 3 tyg. (tj. warianty porównania wyłącznie ze schematem 200 mg co 3 tyg. oraz ze schematem 400 mg co 6 tyg.). Ze względu na bardzo zbliżony koszt leczenia w schematach trzy- i sześciotygodniowym PEMBRO, założenie dotyczące częstości stosowania obu schematów nie ma jednak wpływu na wnioski z analizy.

## Modelowanie czasu leczenia

W ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów koniecznym było przygotowanie kalkulatora obliczeniowego, uwzględniającego całkowity średni koszt porównywanych immunoterapii w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym. W momencie przeprowadzenia analizy przeżycia w badaniu RCT *IMpower110*, krzywe czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem nie osiągnęły wartości zero. W związku z tym, że modelowanie czasu leczenia w horyzoncie dożywotnim wymagało ekstrapolacji krzywej TTD poza horyzont badania, co stanowiło ograniczenie niniejszej analizy. Związane to było z koniecznością wyboru parametrycznego modelu przeżycia drogą najlepszego dopasowania wizualnego oraz w oparciu o wartości wskaźników dopasowania AIC oraz BIC. Warto zaznaczyć, że ograniczenie to jest naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest dożywotni horyzont czasowy. Inne ograniczenie przyjętego modelu TTD jest związane z niewielkimi różnicami w kryteriach zakończenia leczenia w programie lekowym (leczenie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności) i w badaniu *IMpower110* (leczenie do utraty korzyści klinicznej). W szczególności, pacjenci w badaniu mogli kontynuować immunoterapię pomimo stwierdzenia progresji choroby, tak długo jak utrzymywała się korzyść kliniczna z leczenia. W momencie przeprowadzenia oceny ekspozycji na leczenie, terapię po progresji otrzymało 27% pacjentów z grupy atezolizumabu przez 1,4 mies. (mediana). Na tej podstawie w analizie wrażliwości przetestowano wariant ze skorygowanym czasem leczenia (pomniejszonym o udział leczenia po progresji w łącznym czasie leczenia ATEZO). Ze względu na ograniczenia metodologiczne wynikające z dostępnych danych, podejście to uwzględniono jednak wyłącznie w ramach AW.

Pomimo wskazanych ograniczeń modelowania czasu leczenia należy zaznaczyć, że ze względu na założenie jednakowego czasu leczenia ATEZO i PEMBRO (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałe cykliczne koszty porównywanych schematów, wybór rozkładu czasu leczenia wpływa proporcjonalnie na koszty obu immunoterapii, jak również na wysokość oszczędności / dodatkowych wydatków, jednak nie prowadzi do zmiany wnioskowania z analizy (kierunku wyników inkrementalnych).

## Koszty zdarzeń niepożądanych

Oszacowanie kosztów zdarzeń niepożądanych dla atezolizumabu przeprowadzono w oparciu o wyniki próby klinicznej *IMpower110* (wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, dane niepublikowane). Wykorzystane dane przedstawiają liczby epizodów poszczególnych AEs, a nie liczby pacjentów, u których odnotowano przynajmniej jedno wystąpienie zdarzenia.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Informacje te zestawiono z wynikami oceny bezpieczeństwa pembrolizumabu z badania *KEYNOTE-24*, gdzie raportowano odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem w przypadku każdego z wymienionych AEs. Porównywanie tak przedstawionych danych stanowi pewne ograniczenie analizy. Należy mieć na uwadze, że jest to podejście konserwatywne, gdyż może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych kosztów leczenia komparatorem w przypadku występowania wielokrotnych epizodów tego samego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Istotnie, oszacowane średnie koszty AEs przypadające na jednego pacjenta są nieco wyższe w ramieniu atezolizumabu, podczas gdy przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na zbliżony lub (w ocenie niektórych punktów końcowych, w tym zdarzeń 3-4 stopnia związanych z leczeniem) korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Z drugiej strony, koszty leczenia AEs stanowią znikomą składową kosztów całkowitych immunoterapii, w związku z czym podejście do ich szacowania nie ma wpływu na wnioski z analizy.

## 11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w monoterapii rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza, u chorych nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Produkt leczniczy Tecentriq 1200 mg jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” we wskazaniach leczenia drugiej linii NDRP w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1) oraz leczenia pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej (zał. B.6 do *MZ 21/10/2021*). Druga z wnioskowanych prezentacji leku Tecentriq (fiolka 840 mg) nie jest obecnie objęta refundacją w programie lekowym, jednak zgodnie z aktualnym ChPL schematy dawkowania oparte na dawce 840 mg (co 2 lub 4 tyg.) należy traktować jako równoważną alternatywę wobec podstawowego (i stosowanego w rejestracyjnym badaniu IMpower110) schematu 3-tygodniowego z użyciem fiolek 1200 mg.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Tecentriq o leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej atezolizumab w monoterapii.

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano inny lek z grupy immunoterapii – pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda), obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 we wskazanym analogicznym do wnioskowanego. Pembrolizumab może być stosowany w programie opcjonalnie w dwóch schematach leczenia: 200 mg co 21 dni lub 400 mg co 42 dni, przy czym oba schematy są traktowane jako równoważne. W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej między atezolizumabem a pembrolizumabem (AKL *Tecentriq 2021*), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorem, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych (immunoterapii). W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq, wnioskowana interwencja jest [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne. W analizie z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 6 badań ekonomicznych spełniających kryteria włączenia: cztery analizy publikowane w literaturze oraz dwie analizy oceniane przez zagraniczne agencje HTA (NICE w Anglii i Walii oraz SMC w Szkocji). We wszystkich badaniach przeprowadzono analizę użyteczności kosztów; dodatkowo w raporcie *SMC 2021* wykonano minimalizację kosztów atezolizumabu z pembrolizumabem. Immunoterapia (w tym pembrolizumab) stanowiła komparator dla atezolizumabu w trzech analizach (w pozostałych badaniach ATEZO porównywano ze standardową chemioterapią stosowaną w badaniu *IMpower110*). Wyniki badań porównujących immunoterapie potwierdziły wnioski z niniejszej analizy, że atezolizumab jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu z pembrolizumabem. Dodatkowo we wspomnianych publikacjach odnaleziono informacje, że leczenie atezolizumabem w monoterapii wiązało się z wygenerowaniem dodatkowych efektów zdrowotnych w zestawieniu z standardową praktyką kliniczną opartą na związkach platyny. W odróżnieniu od niniejszej analizy, porównanie immunoterapii przeprowadzono głównie (poza CMA wykonaną w raporcie *SMC 2021*) w ramach analizy kosztów-użyteczności, tj. z uwzględnieniem numerycznych (nieistotnych statystycznie) różnic w skuteczności między porównywanymi strategiami leczenia – w dwóch z trzech analiz atezolizumab generował dodatkowe

wyniki zdrowotne względem pembrolizumabu, co wskazuje, że zastosowana w niniejszej analizie technika minimalizacji kosztów stanowi podejście konserwatywne. Warto przy tym zaznaczyć, że efektywność kosztów atezolizumabu w raporcie ocenianym przez NICE uzyskano względem pembrolizumabu stosowanego przez 2 lata (schemat rekomendowany przez NICE), co utrudnia porównanie uzyskanych wyników z niniejszą analizą (szczegóły zob. Rozdział 4).

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

## 12 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq

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

Objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia immunoterapią, rekomendowanego przez wytyczne kliniczne. Jak zauważa ekspert: „*Immunoterapia przełamała [...] impas. Leki [...] z grupy immunokompetentnych działają i w rakach płaskonabłonkowych i w typach raka niepłaskonabłonkowego, czyli w raku gruczołowym. Na pewno należy poszerzyć [do nich] dostęp.*” prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowal (*Innowo 2021*). Poszerzenie programu lekowego w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia pacjentów i lepszego poziomu życia zawodowego oraz prywatnego.



## 13 Załączniki

### 13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[AUTOR]	przygotowanie modelu obliczeniowego, opis metodyki, obliczenia, opis wyników, dyskusja
[AUTOR]	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych
[AUTOR]	opis metodyki, opis wyników, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu
[AUTOR]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu

### 13.2 Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.

Tabela 32. Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. dla pembrolizumabu (*platfotmazakowa.pl*).

Produkt leczniczy	Data składania	Podmiot ofer.	Liczba opakowań	Jednostka	Wartość brutto zamówienia	Wartość brutto/jednostkę	Źródło
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Produkt leczniczy	Data składania	Podmiot ofer.	Liczba opakowań	Jednostka	Wartość brutto zamówienia	Wartość brutto/jednostkę	Źródło
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.							
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.							
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.							
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.							

### 13.3 Koszty zdarzeń niepożądanych – wyniki w populacji ogólnej badania *IMpower110* (analiza wrażliwości)

Tabela 33. AEs odnotowane u  $\geq 1\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup (atezolizumab, pembrolizumab), chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  na TC.

Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych z raportowanymi AEs <sup>1</sup>		Częstość występowania AEs	
	Atezolizumab, N = 286	Pembrolizumab, N = 154	Atezolizumab	Pembrolizumab
Biegunka	■	■	■	■
Hiperkalcemia	■	■	■	■
Hiperkaliemia	■	■	■	■
Hiponatremia	■	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■	■
POCHP	■	■	■	■
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu	■	■	■	■
Wysypka	■	■	■	■
Zapalenie jelit	■	■	■	■
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia/pneumonitis</i> )	■	■	■	■
Zapalenie trzustki	■	■	■	■
Zapalenie wątroby <sup>^^</sup>	■	■	■	■
Zaparcie	■	■	■	■
Zatorowość płucna	■	■	■	■

Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych z raportowanymi AEs <sup>1</sup>		Częstość występowania AEs	
	Atezolizumab, N = 286	Pembrolizumab, N = 154	Atezolizumab	Pembrolizumab
Zmęczenie	█	█	███	███
Zwiększenie aktywności ALT	█	█	███	███
Zwiększenie aktywności AST	█	█	███	███

1 dane dla chorych leczonych atezolizumabem przedstawiają liczbę pacjentów z odnotowanymi AEs w populacji ogólnej badania *IMpower110* (chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  na TC), natomiast dla pembrolizumabu – liczbę pacjentów z odnotowanymi AEs w populacji ogólnej badania *KEYNOTE-024* (chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na TC);

2 autorzy próby przedstawili następujące wyniki dla kategorii *Hepatitis*: 0 przypadków potwierzonego zapalenia wątroby, 12 przypadków nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (*Herbst 2020*).

Tabela 34. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w AW ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)).

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie w 2020 roku	Średni jednostkowy koszt hos- pitalizacji
Biegunka	██████████	███	██████
Hiperkaliemia	██████████	███	██████
Hiponatremia	██████████	███	██████
Niedokrwistość	██████████	███	██████
	██████████	███	██████
POChP	██████████	███	██████
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu	██████████	███	██████
Zapalenie jelit	██████████	███	██████
	██████████	███	██████
Zapalenie płuc ( <i>pneumoni- tis/pneumonia</i> )	██████████	███	██████
Zapalenie trzustki	██████████	███	██████
	██████████	███	██████
Zapalenie wątroby	██████████	███	██████

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie w 2020 roku	Średni jednostkowy koszt hospitalizacji
Zaparcie			
Zatorowość płucna			

Tabela 35. Koszt AEs uwzględnionych w AW, leczonych ambulatoryjnie (DSOZ 129/2021).

Zdarzenie niepożądane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Średni koszt jednostkowy
Hiperkalcemia		
Wysypka		
Zmęczenie		
Zwiększenie aktywności ALT		
Zwiększenie aktywności AST		

Tabela 36. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w AW, chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  na TC.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego	
	Atezolizumab	Pembrolizumab
Biegunka		
Hiperkalcemia		
Hiperkaliemia		
Hiponatremia		
Niedokrwistość		
POChP		
Toksyczność skórna o ciężkim przebiegu		
Wysypka		
Zapalenie jelit		
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia/pneumonitis</i> )		
Zapalenie trzustki		
Zapalenie wątroby^^		
Zaparcie		
Zatorowość płucna		
Zmęczenie		
Zwiększenie aktywności ALT		
Zwiększenie aktywności AST		
<b>RAZEM</b>		



Czas	S (t)	95% LCL	95% UCL	Czas	S (t)	95% LCL	95% UCL
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■		
■	■	■	■				

### 13.5 Oszacowanie czasu leczenia pacjentów po progresji choroby w badaniu *IMpower110*

Tabela 38. Oszacowanie czasu leczenia pacjentów po progresji choroby w badaniu *IMpower110*.

Grupa leczonych	N	Mediana czasu leczenia [mies.]	Udział w łącznym czasie leczenia ATEZO
Wszyscy leczeni ATEZO	■	■	■
W tym: leczeni ATEZO podczas lub po progresji choroby	■	■	■
■			

## Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Tecentriq (prezentacja 1200 mg). .....	15
Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Tecentriq. ....	16
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Pubmed. ....	18
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Cochrane Library. ....	19
Tabela 5. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii atezolizumabem w monoterapii w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza. ....	20
Tabela 6. Charakterystyka analizy ekonomicznej z rekomendacji <i>NICE 2021 oraz SMC 2021</i> . ....	24
Tabela 7. Parametry modeli czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. ....	29
Tabela 8. Wskaźniki dopasowania modelu (AIC, BIC) dla czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. ....	29
Tabela 9. Cena jednostkowa produktu leczniczego Tecentriq w monoterapii w leczeniu 1. linii rozsialego NDRP (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS). ....	34
Tabela 10. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu 1. linii rozsialego NDRP. ....	34
Tabela 11. Ceny jednostkowe pembrolizumabu na podstawie danych z przetargów ( <a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> ). ....	36
Tabela 12. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora. ....	36
Tabela 13. Udział poszczególnych schematów dawkowania ATEZO i PEMBRO. ....	38
Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do <i>NFZ 167/2021</i> ). ....	39
Tabela 15. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (atezolizumab, pembrolizumab). ....	39
Tabela 16. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 2 do <i>NFZ 167/2021</i> ). ....	40
Tabela 17. AEs odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (atezolizumab, pembrolizumab), chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	42
Tabela 18. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ( <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">statystyki.nfz.gov.pl</a> ). ....	42
Tabela 19. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie ( <i>DSOZ 129/2021</i> ). ....	43
Tabela 20. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie, chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	44
Tabela 21. Zestawienie kosztów terapii NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w przeliczeniu na 1 cykl immunoterapii. ....	45
Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa. ....	45
Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości. ....	46

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	49
Tabela 25. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	50
Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....	51
Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....	52
Tabela 28. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq, analiza podstawowa. ....	54
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości, atezolizumab vs pembrolizumab, z uwzględnieniem RSS. ....	54
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości, atezolizumab vs pembrolizumab, bez uwzględnienia RSS. ....	56
Tabela 31. Ceny progowe produktu Tecentriq w wariantach analizy wrażliwości, atezolizumab vs pembrolizumab. ....	58
Tabela 32. Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. dla pembrolizumabu ( <i>platfotmazakupowa.pl</i> ).....	65
Tabela 33. AEs odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (atezolizumab, pembrolizumab), chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na TC. ....	66
Tabela 34. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w AW ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ).....	67
Tabela 35. Koszt AEs uwzględnionych w AW, leczonych ambulatoryjnie ( <i>DSOZ 129/2021</i> ).....	68
Tabela 36. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w AW, chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na TC. ....	68
Tabela 37. Estymator Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia ATEZO w badaniu <i>IMpower110</i> (n=107)....	69
Tabela 38. Oszacowanie czasu leczenia pacjentów po progresji choroby w badaniu <i>IMpower110</i> .....	70



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Tecentriq.....	20
Wykres 2. Krzywa czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w terapii 1L NDRP. ....	30
Wykres 3. Wydatki miesięczne płatnika na finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na podstawie danych NFZ. ....	35
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	50
Wykres 5. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	51
Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....	52
Wykres 7. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, atezolizumab vs pembrolizumab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. ....	53
Wykres 8. AW CMA, zmiana różnicy kosztów ATEZO vs PEMBRO względem wariantu podstawowego, z uwzględnieniem RSS. ....	56
Wykres 9. AW CMA, zmiana różnicy kosztów ATEZO vs PEMBRO względem wariantu podstawowego, bez uwzględnienia RSS. ....	58

## Piśmiennictwo

- AKL Tecentriq** [redacted] i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Tecentriq** [redacted] i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- Cheng 2021** Cheng S, Pei R, Li J, Li B, Tang L, Yin T, Liu S. Atezolizumab compared to chemotherapy for first-line treatment in non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a cost-effectiveness analysis from US and Chinese perspectives. *Ann Transl Med.* 2021 Sep;9(18):1481. doi: 10.21037/atm-21-4294. PMID: 34734033; PMCID: PMC8506791
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. Aktualizacja opublikowana w dniu 15. września 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq. Aktualizacja opublikowana w dniu 9. września 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- DGL 24/08/2021** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,8046.html>  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- EPAR Tecentriq 2021** CHMP extension of indication variation assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); EMA/275323/2021; 25 March 2021  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- Herbst 2020** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
- Innowo 2021** Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 24.09.2021 r.
- Lala 2020** Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *European Journal of Cancer.* 2020;131:68-75. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.016
- Liu 2021** Liu G, Kang S, Wang X, Shang F. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Status. *Front Oncol* 2021; 11:669195

- Morrissey 2019** Morrissey KM, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, et al. . Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the post-marketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* (2019) 84:1257–67.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- NFZ 167/2021** Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 12 października 2021 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672021dgl,7424.html>  
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- NICE 2021** Technology appraisal guidance [TA705] Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705>  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Peng 2021** Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther* 2021; 38(5):2447-2457
- PPL Tecentriq 2021** Projekt programu lekowego Tecentriq „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.
- OReck 2016** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
- Reck 2019** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *JCO.* 2019;37(7):537-546. doi:10.1200/JCO.18.00149
- Reck 2021** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *JCO.* 2021;39(21):2339-2349. doi:10.1200/JCO.21.00174
- Rowe 2020** Rowe MP, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. 1821P A multicentre analysis of toxicity in 6 weekly vs 3 weekly pembrolizumab dosing. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1050-S1051. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1468
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Atezolizumab (Tecentriq®)-Full-SMC2379. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2379/> Data ostatniego dostępu: 09.11.2021 r.
- Teng 2021** Teng MM, Chen SY, Yang B, Wang Y, Han RY, An MN, Dong YL, You HS. Determining the optimal PD-1/PD-L1 inhibitors for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer with high-level PD-L1 expression in China. *Cancer Med* 2021

- 
- UR NFZ 26/2021** Uchwała nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html>  
Data ostatniego dostępu: 04.10.2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.