

Analiza wpływu na budżet płatnika

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów
z rozszanym 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

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	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
2.1 Porównywane scenariusze	12
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Horyzont czasowy	13
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	17
3.1 Epidemiologiczne oszacowanie potencjału rynkowego dla atezolizumabu	17
3.2 Oszacowanie liczebności populacji leczonej immunoterapią w programie lekowym	31
4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	34
5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	35
6 Modelowanie przepływu populacji	37
6.1 Czas trwania leczenia (TTD)	37
7 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	42
7.1 Scenariusz istniejący	42
7.2 Scenariusz nowy	44
8 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	47
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości	48
10 Analiza kosztów.....	50
11 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	52
12 Podsumowanie danych wejściowych modelu.....	54
13 Wyniki analizy wpływu na budżet	56
13.1 Wariant podstawowy	56
13.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	56

13.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	59
13.1	Wariant minimalny	60
13.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	60
13.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	61
13.2	Wariant maksymalny	62
13.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	62
13.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	64
13.3	Wyniki analizy wrażliwości	65
13.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	65
13.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	67
14	Analiza racjonalizacyjna	69
15	Aspekty etyczne i społeczne	69
16	Dyskusja i ograniczenia	70
17	Wnioski końcowe	73
18	Załączniki	74
18.1	Statystyki NFZ – dane dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii (1L NDRP) w programie lekowym B.6	74
18.2	Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii	75
18.3	Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.	79
18.4	Czas do zakończenia leczenia immunoterapią	80
18.5	Historyczne dane NFZ dotyczące liczby leczonych immunoterapią we wskazaniu leczenia drugiej linii NDRP w programie B.6	81
18.6	Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym ..	82
18.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	85
	Spis Tabel	86
	Spis Wykresów	89
	Piśmiennictwo	90

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza efektywności klinicznej
ALK	z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	atezolizumab
AW	analiza wrażliwości
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DRP	drobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>small cell lung cancer</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEMBRO	pembrolizumab
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	program lekowy
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka
TNBC	potrójnie ujemnym rak piersi (z ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
TTD	czas trwania leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
UC	rak urotelialny (z ang. <i>urothelial carcinoma</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w monoterapii, w leczeniu rozsialego 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 (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

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku Tecentriq w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsialegim NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Tecentriq.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, zgodnie z którym produkt Tecentriq (atezolizumab) nie jest refundowany w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsialegim NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. W scenariuszu

istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowana jest monoterapia pembrolizumabem w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do MZ 21/10/2021).

- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Tecentriq spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (PEMBRO) przez terapię produktem leczniczym Tecentriq.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty nabycia i podania leków koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia

kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji

Łączna liczebność populacji docelowej przy założeniu pełnego testowania genetycznego (maksymalny potencjał rynkowy leku Tecentriq w rozważanym wskazaniu) wynosi [REDACTED]. Prognozowaną liczbę nowych pacjentów kwalifikowanych rocznie do immunoterapii oszacowano na [REDACTED].

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq wynosi kolejno [REDACTED] w wariancie podstawowym.

Analiza wpływu na budżet (z uwzględnieniem RSS dla Tecentriq)

Wariant podstawowy

W wariancie podstawowym analizy, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED].

Prognozowana w wariancie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq 1200 mg wynosi kolejno [REDACTED]

natomiast liczba opakowań produktu Tecentriq 840 mg jest równa odpowiednio [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariancie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED], a w wariancie maksymalnym - [REDACTED] pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq [REDACTED] [REDACTED] w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Tecentriq wyniosły [REDACTED] [REDACTED] w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Analiza wpływu na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Tecentriq)

Wariant podstawowy

W wariancie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych

dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED]

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

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED], a w wariantcie maksymalnym - [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z RSS objęcie refundacją

produktu Tecentriq we wnioskowanej populacji [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

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

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w monoterapii, w leczeniu rozsianego 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 (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)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Tecentriq 2021*.

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku Tecentriq w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych

(inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Tecentriq.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 9).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

W modelu (arkusz MS Excel) wszystkie obliczenia dotyczące liczebności populacji oraz wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt Tecentriq (atezolizumab) nie jest refundowany w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowana jest monoterapia pembrolizumabem w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do MZ 21/10/2021).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Tecentriq spowoduje zmiany w udziałach

poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (PEMBRO) przez terapię produktem leczniczym Tecentriq.

2.2 Perspektywa analizy

Wyniki analizy oszacowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii NDRP (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego (w tym wnioskowaną interwencję), w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od [REDACTED]

W zapisach wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (MZ 08/01/2021). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży, bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Przyjęte w analizie podstawowej prognozy udziałów wnioskowanej technologii zakładają [REDAKTOWANE]. Ponadto, zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (*Ustawa 2011*), zatem uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych.

Modelowanie przepływu pacjentów w programie oraz wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w miesięcznych cyklach, w których wyznaczano liczbę pacjentów rozpoczynających (nowowłączonych) oraz kontynuujących immunoterapię atezolizumabem i pembrolizumabem oraz cykliczne koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach (szczegóły w Rozdziale 76).

2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz 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 indukcji) (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 sporządzania 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.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

[Redacted content]

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 ¹⁾		
Urzędowa cena zbytu ²⁾		
Cena hurtowa brutto ³⁾		
Grupa limitowa		
Podstawa limitu w grupie		
Wysokość limitu finansowania		
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁴⁾		
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)		

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

2) Wnioskowana urzędowa cena zbytu;

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

4) Według CZN oraz schematu dawkowania (1200 mg co 21 dni / 840 mg co 14 dni).

3 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

3.1 Epidemiologiczne oszacowanie potencjału rynkowego dla atezolizumabu

W epidemiologicznym oszacowaniu maksymalnej liczebności chorych (potencjału) kwalifikujących się do zastosowania produktu Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na raka płuca, analizami weryfikacyjnymi i analizami wnioskodawców dotyczącymi leków ubiegających się o refundację we wskazaniu obejmującym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (*AOTMiT Alecensa 2018, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021*) oraz badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu medycznych baz danych (PubMed) oraz zasobów Internetu. W pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku nieodnalezienia takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego do leczenia atezolizumabem w monoterapii kwalifikują się dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca spełniający łącznie poniższe kryteria:

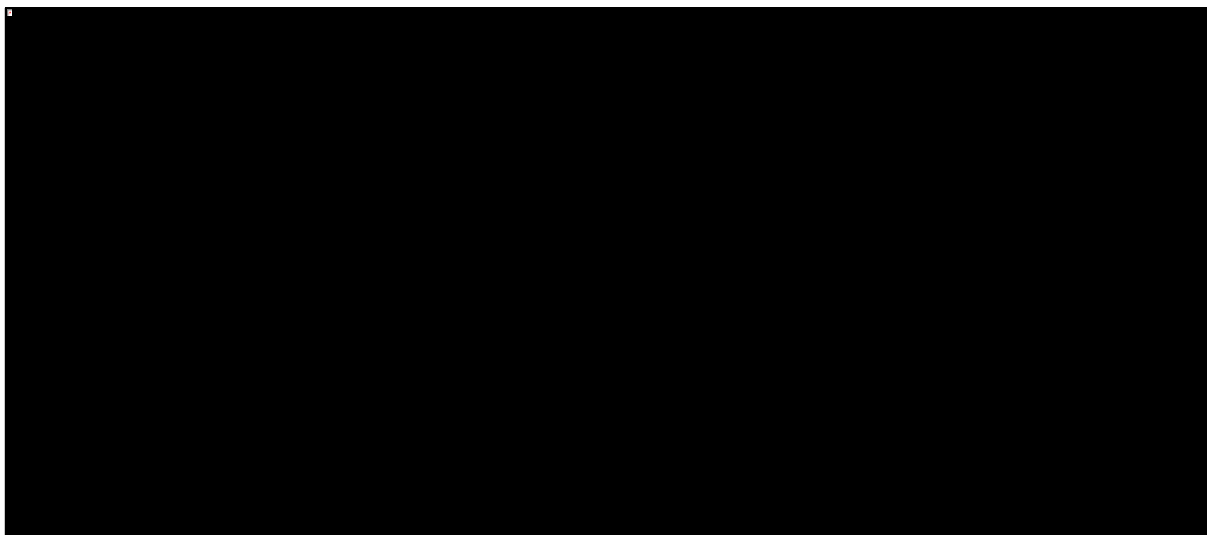
[Redacted text block containing criteria for patient eligibility]

[Redacted text block]

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

[Redacted text block]

Wykres 1. [Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 5. [Redacted text]

Źródło	Kraj	Liczba pacjentów	Liczba chorych z progresją	Udział
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 6. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 7. [Redacted title]

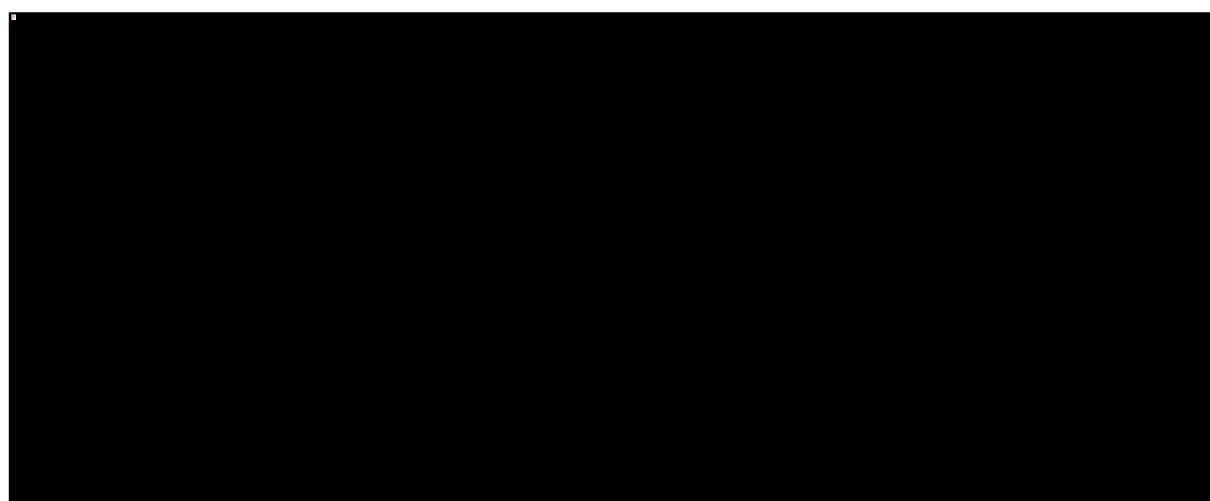
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]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

łączna liczebność populacji docelowej z uwzględnieniem rzeczywistych odsetków testowania PD-L1

3.2 Oszacowanie liczebności populacji leczonej immunoterapią w programie lekowym

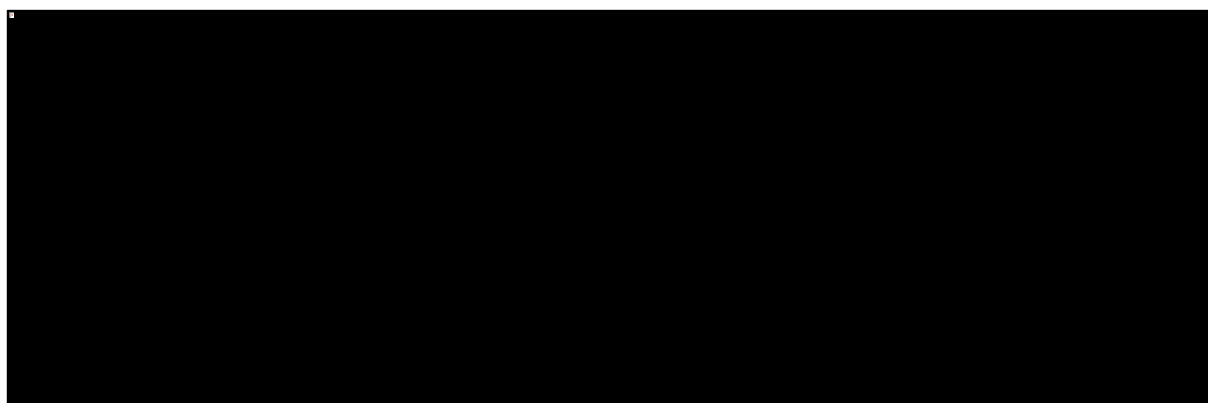
Aktualnie w Polsce chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021), w ramach którego od maja 2018 roku finansowaniem w I linii leczenia u chorych, u których wykluczono mutacje w genie *EGFR* oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1* i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ objęty jest pembrolizumab w monoterapii.

Wykres 2.



[Redacted text block]

Wykres 3.



[Redacted text block]

Tabela 16.

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17. [Redacted]

[Redacted text block]

4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

- od stycznia 2019 r.: u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)
- od lipca 2021 r.: u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w leczeniu pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) (MZ 21/10/2021).

Najnowsze dane dotyczące liczby chorych którzy otrzymali lek atezolizumab w ramach programu lekowego pochodzą z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, i obejmują okres do końca pierwszego półrocza 2021 roku (UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021). W związku z tym, że refundacja atezolizumabu we wskazaniu DRP została wprowadzona w drugim półroczu 2021 r., przedstawione w poniższej tabeli liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (zob. Tabela 18), obejmuje jedynie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego) otrzymujących atezolizumab w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego B.6.

Tabela 18. Liczba chorych aktualnie leczonych atezolizumabem w ramach programu lekowego B.6. (UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021).

Okres	Liczba pacjentów leczonych ATEZO w B.6. *
2020 rok	1 019
I półrocze 2021 roku	620

* liczba unikalnych pacjentów, u których rozliczono substancję czynną atezolizumab w przedmiotowym okresie.

Liczba chorych aktualnie leczonych atezolizumabem w ramach programu lekowego B.6. wyniosła w 2020 roku 1 019 osób a w pierwszym półroczu 2021 roku – 620 chorych. Ze względu na niedawne

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

objęcie refundacją produktu Tecentriq w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, spodziewany jest istotny wzrost liczby leczonych atezolizumabem na najbliższych latach.

Liczebność populacji w której obecnie stosowany jest atezolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP wynosi 0 pacjentów.

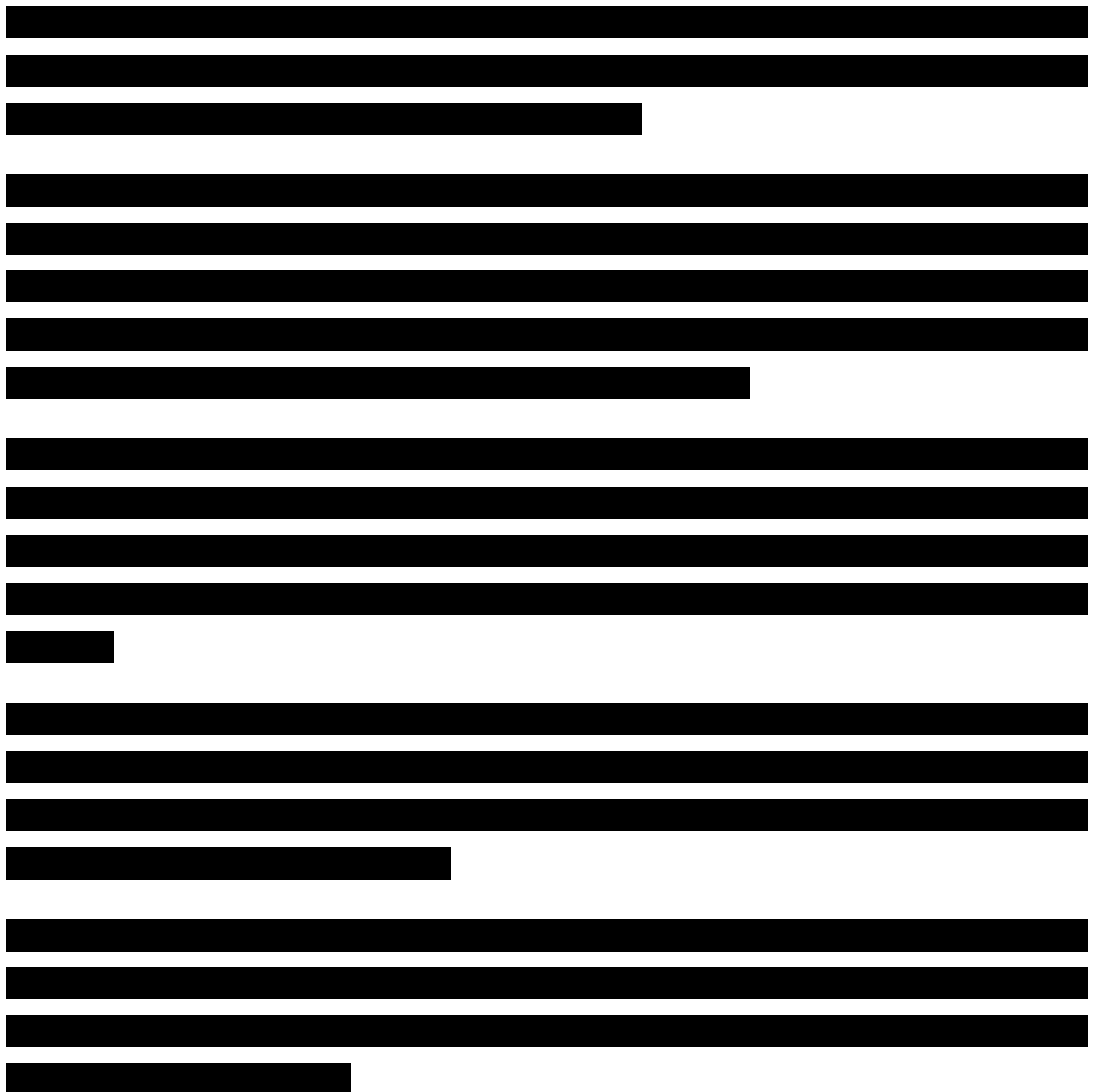
5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Uwzględniając stosowanie atezolizumabu również w innych skojarzeniach, zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Tecentriq*), produkt leczniczy Tecentriq 1200 mg jest zarejestrowany w:

- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC, z ang. *urothelial carcinoma*);
- w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia:
 - w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie;
 - w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK;
 - w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP
- w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w drugiej linii leczenia:
 - w monoterapii jest u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP

przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie

- drobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu pierwszego rzutu w chorobie rozległej
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.
- rakiem wątrobowokomórkowym, zaawansowanym lub nieresekcyjnym, bez wcześniejszego leczenia systemowego



Zbiorcze zestawienie liczebności populacji dla zarejestrowanych wskazań produktu Tecentriq 1200 mg przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Tecentriq – 2022 rok.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło oszacowania
Rak urotelialny	■	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca – I linia leczenia	■	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca – II linia leczenia	■	■
Drobnokomórkowy rak płuca	■	■
Potrójnie ujemny rak piersi	■	■
Rak wątrobowokomórkowy	■	■
łącznie	■	■

Sumując liczebność populacji dla produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg w poszczególnych wskazaniach uzyskano łączną populację liczącą ■

6 Modelowanie przepływu populacji

W modelu wpływu na budżet założono, że pacjenci są włączani do programu równomiernie w każdym miesiącu danego roku (średnio w połowie miesiąca), co jest uzasadnione tym, że chorzy są diagnozowani na bieżąco. W każdym miesiącu od rozpoczęcia leczenia pacjenci mają naliczane miesięczne koszty (zob. załącznik 18.2), wyznaczone w oparciu o wycenę kosztów jednostkowych leków i świadczeń (zob. Rozdział 10) oraz rozkład czasu leczenia (omówiony w Rozdziale 6).

6.1 Czas trwania leczenia (TTD)

Czas trwania immunoterapii z zastosowaniem atezolizumabu i pembrolizumabu modelowano analogicznie jak w równolegle przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Tecentriq (*AE Tecentriq 2021*).

Zgodnie z projektem programu leczenia chorych na rozlanego 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 dostarczone 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 dożywočním 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 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.

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki dla wskaźników dopasowania modelu (AIC oraz BIC), 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 20. Wskaźniki dopasowania modelu (AIC, BIC) dla czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

Model	AIC	ΔAIC^1	BIC	ΔBIC^1
Wykładniczy	■	■	■	■

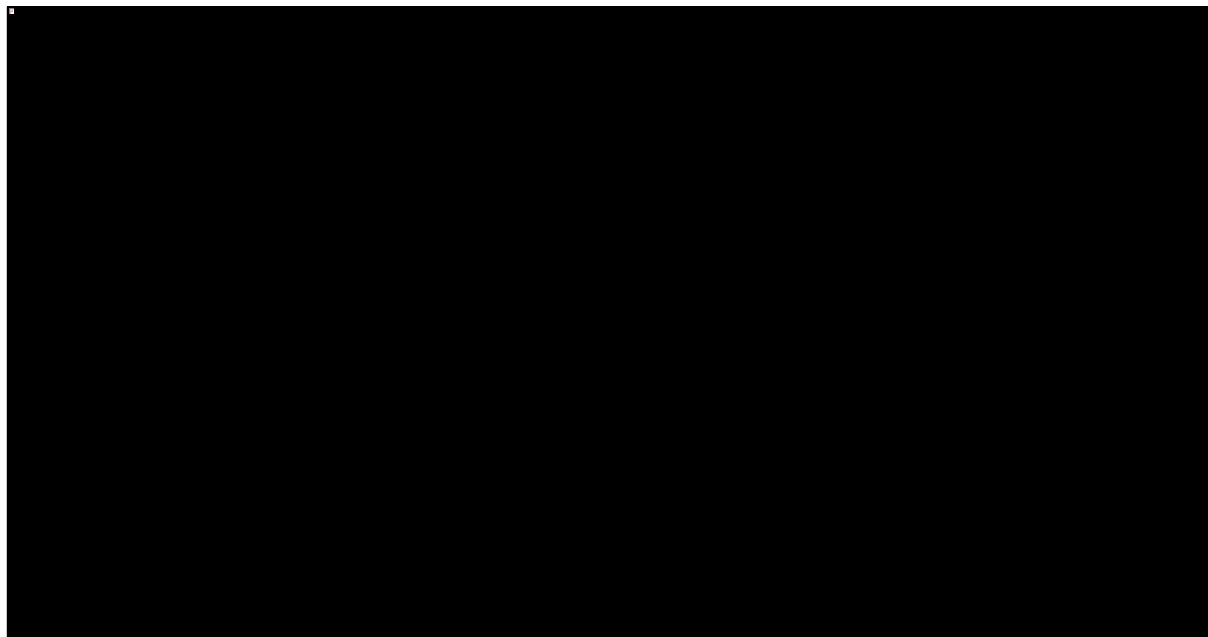
Model	AIC	Δ AIC ¹	BIC	Δ BIC ¹
Weibulla	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■

1) Różnica względem najlepiej dopasowanego modelu.

Na podstawie wartości wskaźników dopasowania natychmiast wykluczono modele wykładniczy, log-normalny oraz Gompertza, uznając je za źle 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 (Δ 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.

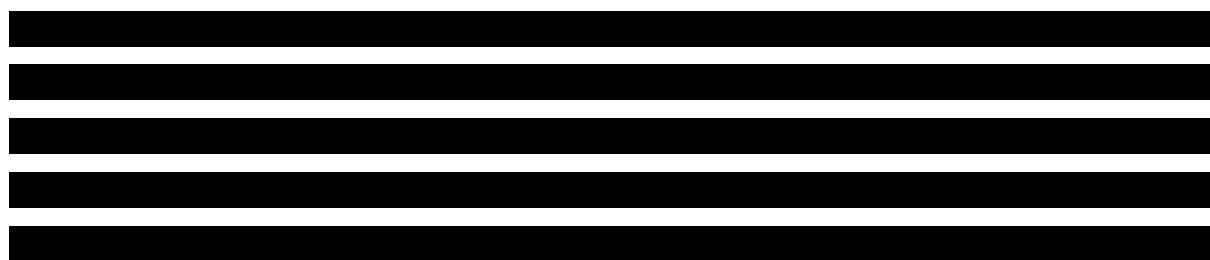
Na wykresie poniżej przedstawiono graficzny przebieg podstawowego rozkładu Weibulla czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem, w zestawieniu z estymatorem Kaplana-Meiera.

Wykres 4. Krzywa czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem lub pembrolizumabem w terapii 1L NDRP.



Prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia do określonego tygodnia w okresie pierwszych dwóch lat leczenia (tj. w okresie objętym horyzontem analizy wpływu na budżet) przedstawiono w załączniku 18.4. Rozkład czasu trwania leczenia przyjęto jako wspólny dla wszystkich porównywanych schematów (atezolizumab 1200 mg/3 tyg., atezolizumab 840 mg/2 tyg., atezolizumab 1680 mg/4 tyg., pembrolizumab 200 mg/3 tyg., pembrolizumab 400 mg/6 tyg.), co jest zgodne z założeniem równoważnej efektywności klinicznej ww. schematów oraz uzależnieniem kryteriów zakończenia leczenia immunoterapią w programie jest od uzyskiwanych efektów (wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; *AE Tecentriq 2021*).

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]



W drugim wariantcie analizy wrażliwości, czas leczenia immunoterapią oszacowano w oparciu o dane Funduszu dostępne w portalu Statystyki NFZ (sekcja Statystyka Leków – Programy lekowe), przedstawiające 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 PEMBEO) do 12.2020 na podstawie Statystyk NFZ (). 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 ().
- 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 nowołączanych pacjentów w każdym miesiącu i wykonano przepływ pacjentów w programie zgodnie z krzywą przyjętą w modelu. Obliczona w ten sposób średniomiesięczna liczba leczonych wyniosła , co oznacza, że rzeczywista liczba leczonych miesięcznie pembrolizumabem wg Statystyk NFZ była

7 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu chorych z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Tecentriq i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Tecentriq zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu).

7.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci kwalifikowani do immunoterapii będą otrzymywać monoterapię pembrolizumabem w jednym z dostępnych schematów dawkowania (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni).

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) jest finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w monoterapii we wskazaniu obejmującym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w leczeniu pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu). [REDACTED]

Liczebność populacji otrzymującej immunoterapię (monoterapię pembrolizumabem) prognozowano w oparciu o historyczne dane NFZ pochodzące ze statystyk NFZ dotyczące liczby chorych leczonych pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Rozdziale 3.2.

Tabela 21 przedstawia strukturę leczonych immunoterapią, w odsetku i liczbie nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu istniejącym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 21. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Udziały poszczególnych schematów dawkowania, stanowiące wagi do oszacowania średniego kosztu strategii ATEZO, określono w oparciu o prognozy wnioskodawcy. Na tej podstawie przyjęto, że [REDACTED]. W analizie wrażliwości testowano wpływ założenia stosowania każdego z trzech alternatywnych schematów u wszystkich pacjentów.

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 wariantcie podstawowym przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. 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	63,6%	na podst. Rowe 2020
	400 mg co 6 tygodnie	36,4%	

Prognozowaną na tej podstawie liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem i pembrolizumabem w podziale na poszczególne schematy dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym, w podziale na schematy dawkowania (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
atezolizumab (Tecentriq), w tym:	0	0
schemat 1200 mg co 3 tyg.	0	0
schemat 840 mg co 2 tyg.	0	0
schemat 1680 mg co 4 tyg.	0	0
pembrolizumab (Keytruda), w tym:	■	■
schemat 200 mg co 3 tyg.	■	■
schemat 400 mg co 6 tyg.	■	■

Przedstawione liczebności oznaczają roczną liczbę pacjentów rozpoczynających immunoterapię w ciągu roku (równomiernie w każdym miesiącu roku). Liczba wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym miesiącu i roku (tj. suma pacjentów nowo włączonych oraz kontynuujących leczenie) stanowi wynik modelowania przepływu pacjentów w modelu wpływu na budżet w oparciu o założony rozkład czasu do zakończenia immunoterapii (por. Rozdział 6).

7.2 Scenariusz nowy

Prognozę poziomu zastępowania dotychczas stosowanej immunoterapii pierwszej linii NDRP u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (pembrolizumab) przez wnioskowaną technologię (atezolizumab) określono na podstawie założeń własnych opartych na historycznych danych NFZ dotyczących podziału rynku immunoterapii w leczeniu NDRP po wcześniejszej chemioterapii (2 linia) w ramach programu B.6. (zob. Tabela 56 w załączniku 18.5).

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

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

Tabela 24 przedstawiają podział rynku w odsetku i liczbie nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu nowym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 24. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
atezolizumab (Tecentriq)	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Liczba nowych pacjentów		
atezolizumab (Tecentriq)	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■

Prognozowaną na tej podstawie liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem i pembrolizumabem w podziale na poszczególne schematy dawkowania, zgodnie udziałami opisanymi w Rozdziale 7.1 (zob. Tabela 22), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym, w podziale na schematy dawkowania (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
atezolizumab (Tecentriq), w tym:	■	■
schemat 1200 mg co 3 tyg.	■	■
schemat 840 mg co 2 tyg.	■	■
schemat 1680 mg co 4 tyg.	■	■
pembrolizumab (Keytruda), w tym:	■	■
schemat 200 mg co 3 tyg.	■	■
schemat 400 mg co 6 tyg.	■	■

Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez atezolizumab testowano w ramach analizy wariantów skrajnych (warianty: minimalny i maksymalny; szczegóły w Rozdziale 8).

8 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii. W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto

[Redacted content]

Zestawienie prognozowanego poziomu zastępowania technologii opcjonalnej przez lek Tecentriq w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Prognozowany udział leku Tecentriq w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant	Rok 1	Rok 2
Prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez Tecentriq		
podstawowy	■	■
minimalny	■	■
maksymalny	■	■

Tabela 27. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów – wariant minimalny		
atezolizumab	■	■
pembrolizumab	■	■
Liczba nowych pacjentów – wariant maksymalny		
atezolizumab	■	■
pembrolizumab	■	■

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziałach 13.1 i 62.

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 28. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Tecentriq niższa o 5%	■	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena produktu Tecentriq wyższa o 5%	■	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Liczebność populacji leczonej immunoterapią (min.)	■	■
AW 4	Liczebność populacji leczonej immunoterapią (max.)	■	■

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 5	Krzywa czasu leczenia – gamma	Model gamma Parametry rozkładu: [REDACTED]	W momencie przeprowadzenia analizy przeżycia w badaniu <i>IMpower110</i> (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 dożywotnim wymagało ekstrapolacji krzywej TTD poza horyzont badania RCT.
AW 6	Krzywa czasu leczenia – log-logistyczna	Model log-logistyczny Parametry rozkładu: [REDACTED]	
AW 7	Krzywa czasu leczenia – rozkład uogólniony gamma	Model uogólniony gamma Parametry rozkładu: [REDACTED]	W ramach AW przetestowano krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (gamma, uogólniony gamma i log-logistyczną), jak również model złożony z krzywą Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji krzywą Weibulla.
AW 8	Krzywa czasu leczenia – Kaplan-Meier + Weibull	Estymator Kaplan-Meier + ekstrapolacja modelem Weibulla	
AW 9	Korekta czasu leczenia o pacjentów stosujących immunoterapię po progresji	Model Weibulla, z korektą parametru skali o leczenie po wystąpieniu progresji w badaniu <i>IMpower110</i> Parametry rozkładu: [REDACTED]	Wariant uzasadniony możliwością kontynuacji leczenia po progresji do momentu utraty korzyści klinicznej w <i>IMpower110</i> (w programie lekowym leczenie trwa max. do progresji choroby)
AW 10	Korekta czasu leczenia o rzeczywiste dane dot. leczenia PEMBRO w programie B.6	Model Weibulla, z korektą parametru skali o leczenie po wystąpieniu progresji w badaniu <i>IMpower110</i> Parametry rozkładu: [REDACTED]	Wariant uzasadniony dostępnością do danych NFZ dotyczących rzeczywistego rozkładu czasu leczenia immunoterapią w analogicznym wskazaniu w programie B.6
AW 11	Cena pembrolizumabu z przetargów	[REDACTED]	Cena jednostkowa substancji czynnej pembrolizumab oszacowana na podstawie danych z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezione w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (zob. Rozdział 18.3)
AW 12	Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 3 tyg.	100% chorych otrzymuje schemat 1200 mg/3 tyg.	
AW 13	Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg.	100% chorych otrzymuje schemat 840 mg/2 tyg.	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
AW 14	Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 4 tyg.	100% chorych otrzymuje schemat 1680 mg/4 tyg.	
AW 15	Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 3 tyg.	100% chorych otrzymuje schemat 200 mg/3 tyg.	Założenie własne (testowanie wpływu stosowania pojedynczych schematów na wyniki)
AW 16	Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 6 tyg.	100% chorych otrzymuje schemat 400 mg/6 tyg.	
AW 17	Nieuwzględnienie kosztów AEs	Koszt AEs : 0 zł	Założenie własne, uzasadnione brakiem istotnych różnic (lub różnicami na korzyść ATEZO) w porównaniu pośrednim bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO (AKL <i>Tecentriq 2021</i>)

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 18	Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	[REDACTED]	Dla atezolizumabu wykorzystano dane z badania klinicznego <i>IMpower110</i> dla całej populacji włączonej do próby (chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na TC lub $\geq 1\%$ na IC) (<i>Jassem 2021</i>)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 13.3.

10 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń wykonanych w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne cykle oraz miesiące leczenia mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji w związku z leczeniem pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza:

- koszty leków (produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab); Keytruda (pembrolizumab);
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych

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 inkrementalne wydatki płatnika).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie założeń i 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 29. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące kosztów / zużywanych zasobów		
Cena jednostkowa za opakowanie Tecentriq 1200 mg dla płatnika publicznego	████████████████████	Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.4)
Cena jednostkowa za opakowanie Tecentriq 840 mg dla płatnika publicznego	████████████████████	Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.4)
Cena jednostkowa za opakowanie Keytruda 100 mg dla płatnika publicznego	████████████████████	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) 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)
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszty podania leku w programie lekowym)	486,72 zł	Zał 1. do NFZ 167/2021
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca	3 927,00 zł / rok	Zał 2 do NFZ 167/2021
Koszty zdarzeń niepożądanych	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO: 531,47 zł / pacjenta • PEMBRO: 422,15 zł / pacjenta 	Szczegółowe oszacowanie w <i>Tecentriq AE 2021</i>
Schemat dawkowania atezolizumabu	<ul style="list-style-type: none"> • 1200 mg co 21 dni (3 tyg.) • 840 mg co 14 dni (2 tyg.) • 1680 mg co 28 dni (4 tyg.) 	ChPL <i>Tecentriq</i> , projekt PL
Schemat dawkowania pembrolizumabu	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg co 21 dni (3 tyg.) • 400 mg co 42 dni (6 tyg.) 	ChPL <i>Keytruda</i> , MZ 21/10/2021
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia atezolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> • 1200 mg co 3 tyg.: 50% • 840 mg co 2 tyg.: 25% • 1680 mg co 4 tyg.: 25% 	Założenie w oparciu o prognozy wnioskodawcy
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg co 3 tyg.: 64% • 400 mg co 6 tyg.: 36% 	Założenie w oparciu o <i>Rowe 2020</i>
Rozkład czasu leczenia atezolizumabem	zgodnie z krzywą TTD (model Weibulla, zob. Rozdział 6)	Krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do danych TTD z badania <i>IMpower110</i>
Rozkład czasu leczenia pembrolizumabem	████████████████████	████████████████████

W poniższej tabeli przedstawiano zestawienie kosztów terapii NDRP z wysoka ekspresją PD-1L w przeliczeniu na cykl leczenia.

Tabela 30. 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) ¹	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych ²	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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.

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Tecentriq 2021*).

Przedstawione cykliczne koszty leczenia, wraz z rozkładem czasu do zakończenia terapii po określonym cyklu (zob. Rozdział 6.1 i załącznik 18.4) posłużyły do wyznaczenia średnich kosztów leczenia w kolejnych miesiącach od włączenia do programu (zob. załącznik 18.2).

11 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

W związku z brakiem refundacji ze środków publicznych atezolizumabu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

Kwotę refundacji pembrolizumabu w 2020 roku i w pierwszej połowie 2021 roku w rozważanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych dotyczących zużycia pembrolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” raportowanego w okresowych sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (*UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021*). Od stycznia 2021 roku w programie leczenia „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub

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

drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” pembrolizumab refundowany jest w szerszym wskazaniu obejmującym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w leczeniu pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z rakiem płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 \geq 50% oraz chorych z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym oraz ekspresją PD-L1 $<$ 50%. Wobec czego od 2021 roku nie ma dostępnych danych dotyczących liczby opakowań i kwoty refundacji pembrolizumabu w podziale na wskazania kliniczne i przedstawiony koszt dotyczy szerszej populacji od rozważanej w analizie.

Cenę jednostkową pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) szacowano na podstawie 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).

Tabela 31. Roczne koszty pembrolizumabu w leczeniu NDRP w programie lekowym B.6 (UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021).

Rok	Liczba rozliczonych jednostek	Cena jednostkowa pembrolizumabu	Roczne wydatki
2020 r.	■	■	■
01-06.2021 r.	■	■	■
■			
■			

Tabela 32 przedstawia podsumowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń we wnioskowanej populacji w 2020 i 2021 roku.

Tabela 32. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń we wnioskowanej populacji w 2020 i 2021 roku.

Terapia	Rok	
	2020 r.	01-06.2021 r.
Atezolizumab	■	■
Pembrolizumab	■	■

* populacja szersza od wnioskowanej

12 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdziały 2-10).

Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczba pacjentów rozpoczynających immunoterapię (Rozdział 3.2)	[Redacted]	[Redacted]
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 7.1)	Rok 1: Atezolizumab:0% Pembrolizumab: 100% Rok 2: Atezolizumab:0% Pembrolizumab: 100%	Założenie własne
Udziały terapii w scenariuszu nowym (Rozdział 2.1)	[Redacted]	[Redacted]
Częstość stosowania poszczególnych schematów atezolizumabu (Rozdział 7)	[Redacted]	Założenie w oparciu o prognozy wnioskodawcy
Częstość stosowania poszczególnych schematów pembrolizumabu (Rozdział 7)	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg co 3 tyg.: 64% 400 mg co 6 tyg.: 36% 	Założenie w oparciu o Rowe 2020
Koszt leku Tecentriq bez RSS (Rozdział 2.4)	[Redacted]	Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.4)
Koszt leku Tecentriq z RSS (Rozdział 2.4)	[Redacted]	
Koszt pembrolizumabu (Keytruda) (Rozdział 10) Szczegółowy opis założeń w AE Tecentriq 2021	[Redacted]	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
		wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r. (DGL 24/08/2021)
		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)
Koszt podania immunoterapii (Rozdział 10) Szczegółowy opis założeń w AE Te-centriq 2021	486,72 zł/cykl	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zał. 1k do NFZ 167/2021)
Koszt diagnostyki w programie (Rozdział 10) Szczegółowy opis założeń w AE Te-centriq 2021	3 927,00 zł/rok	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (NFZ 167/2021)
Pembrolizumab: koszt AEs (Rozdział 10) Szczegółowy opis założeń w AE Te-centriq 2021	██████████	Częstość występowania z KEYNOTE-024 Koszt hospitalizacji: Statystyka NFZ Koszt leczenia ambulatoryjnego: DSOZ 129/2021 Koszt jednorazowy, naliczany w 1. cyklu leczenia
Atezolizumab: koszt AEs (Rozdział 10) Szczegółowy opis założeń w AE Te-centriq 2021	██████████	Dane dotyczące częstości występowania dostarczone przez Wnioskodawcę- niepublikowane od Wnioskodawcy.). Dane te pochodziły z 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). Koszt hospitalizacji: Statystyka NFZ Koszt leczenia ambulatoryjnego: DSOZ 129/2021 Koszt jednorazowy, naliczany w 1. cyklu leczenia
Rozkład czasu leczenia (Rozdział 6.1)	zgodnie z krzywą TTD (model Weibulla, zob. Rozdział 6.1)	Krzywa parametryczna dopasowana do danych TTD z badania IMpower110
Horyzont czasowy (Rozdział 2.3)	2 letni okres obejmujący ██████████	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 2.2)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Ministerstwo Zdrowia)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

13 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Tecentriq.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny Tecentriq;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia rozsia- nego niedrobnokomórkowego raka płuca, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* z udziałem leku Tecentriq (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Tecentriq.

13.1 Wariant podstawowy

13.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

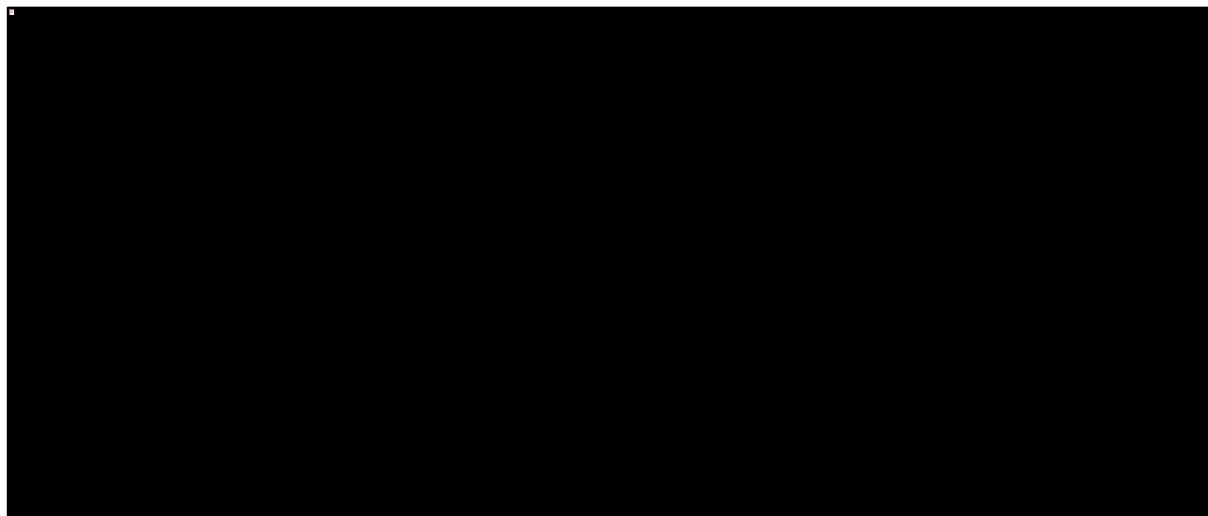
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 7 ██████████ zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 5).

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	██	██
Zdarzenia niepożądane	████████	████████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	████████	████████
Zdarzenia niepożądane	████████	████████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	██	██
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	████████	████████
Zdarzenia niepożądane	████████	████████

TECENTRIQ® (atezolizumab)

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

Tabela 36 przedstawia prognozy zużycia leku Tecentriq w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Tecentriq, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 36. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 1200 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 840 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq 1200 mg wynosi kolejno ■, natomiast liczba opakowań produktu Tecentriq 840 mg – odpowiednio ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

13.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	■	■
Tecentriq 1200 mg	■	■
Tecentriq 840 mg	■	■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■
Tecentriq 1200 mg	■	■
Tecentriq 840 mg	■	■

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu ([REDAKTOWANE]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi [REDAKTOWANE]

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, [REDAKTOWANE]

13.1 Wariant minimalny

13.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Tecentriq 1200 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Tecentriq 840 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Tecentriq 1200 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Tabela 36 przedstawia prognozy zużycia leku Tecentriq w scenariuszu nowym wariantu minimalnego, tj. roczną liczbę pacjentów nowowłączonych do terapii lekiem Tecentriq, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 39. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	██	██
Średniomiesięczna liczba leczonych	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 1200 mg	██	████
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 840 mg	████	████

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq 1200 mg wynosi kolejno ██████████. natomiast liczba opakowań produktu Tecentriq 840 mg jest równa odpowiednio ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

13.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 18.6.

13.2 Wariant maksymalny

13.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Tecentriq 1200 mg	██████████	██████████
Tecentriq 840 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Tabela 36 przedstawia prognozy zużycia leku Tecentriq w scenariuszu nowym wariantu maksymalnego, tj. roczną liczbę pacjentów nowowłączonych do terapii lekiem Tecentriq, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 42. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	██	██
Średniomiesięczna liczba leczonych	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 1200 mg	██████	██████
Liczba zrefundowanych opakowań Tecentriq 840 mg	██████	██████

Prognozowana w wariantach podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Tecentriq 1200 mg wynosi kolejno [REDACTED], natomiast liczba opakowań produktu Tecentriq 840 mg jest równa odpowiednio [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

13.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach maksymalnych, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq 1200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq 840 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq 1200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq 840 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED].

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 18.6.

13.3 Wyniki analizy wrażliwości

13.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

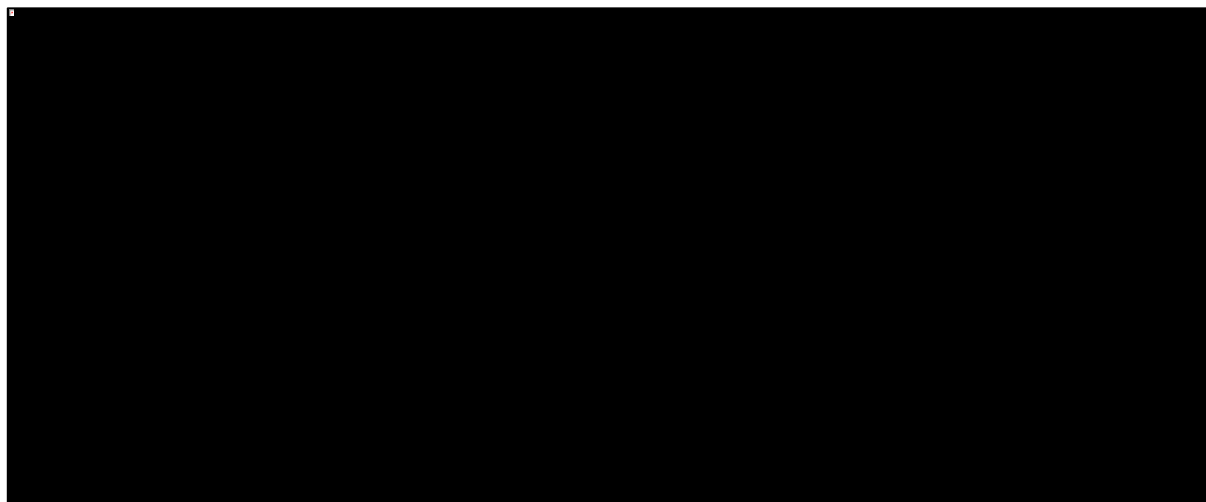
W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 44, Wykres 6) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy	████████	████████
AW 1. Cena produktu Tecentriq niższa o 5%	████████	████████
AW 2. Cena produktu Tecentriq wyższa o 5%	████████	████████
AW 3. Minimalna liczebność populacji docelowej	████████	████████
AW 4. Maksymalna liczebność populacji docelowej	████████	████████
AW 5. Krzywa czasu leczenia-gamma	████████	████████
AW 6. Krzywa czasu leczenia – log-logistyczna	████████	████████
AW 7. Krzywa czasu leczenia – uogólniona gamma	████████	████████
AW 8. Krzywa czasu leczenia – Kaplan-Meier + Weibull	████████	████████
AW 9. Korekta czasu leczenia o pacjentów stosujących immunoterapię po progresji	████████	████████
AW 10. Korekta czasu leczenia o rzeczywiste dane dot. leczenia PEMBRO w programie B.6	████████	████████
AW 11. Cena pembrolizumabu z przetargów	████████	████████
AW 12. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 3 tyg.	████████	████████
AW 13. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg.	████████	████████
AW 14. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 4 tyg.	████████	████████
AW 15. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 3 tyg.	████████	████████
AW 16. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 6 tyg.	████████	████████
AW 17. Nieuwzględnienie kosztów AEs	████████	████████
AW 18. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	████████	████████
Wydatki płatnika na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Podstawowy	████████	████████
AW 1. Cena produktu Tecentriq niższa o 5%	████████	████████
AW 2. Cena produktu Tecentriq wyższa o 5%	████████	████████
AW 3. Minimalna liczebność populacji docelowej	████████	████████
AW 4. Maksymalna liczebność populacji docelowej	████████	████████

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 5. Krzywa czasu leczenia-gamma	████████	████████
AW 6. Krzywa czasu leczenia – log-logistyczna	████████	████████
AW 7. Krzywa czasu leczenia – uogólniona gamma	████████	████████
AW 8. Krzywa czasu leczenia – Kaplan-Meier + Weibull	████████	████████
AW 9. Korekta czasu leczenia o pacjentów stosujących immunoterapię po progresji	████████	████████
AW 10. Korekta czasu leczenia o rzeczywiste dane dot. leczenia PEMBRO w programie B.6	████████	████████
AW 11. Cena pembrolizumabu z przetargów	████████	████████
AW 12. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 3 tyg.	████████	████████
AW 13. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg.	████████	████████
AW 14. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 4 tyg.	████████	████████
AW 15. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 3 tyg.	████████	████████
AW 16. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 6 tyg.	████████	████████
AW 17. Nieuwzględnienie kosztów AEs	████████	████████
AW 18. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	████████	████████

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq ██████████

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Tecentriq wyniosły ██████████

████████ w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

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

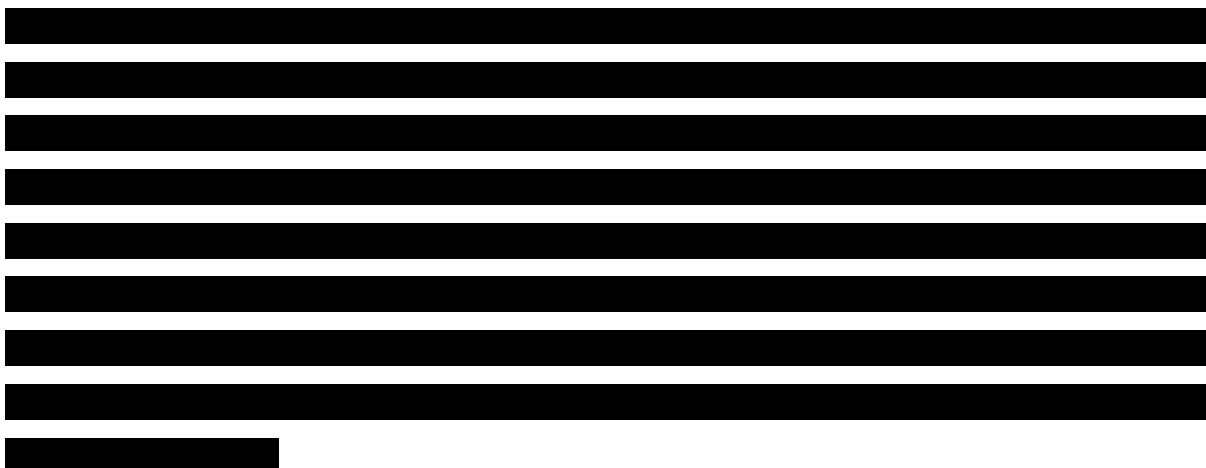
13.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 45, Wykres 7) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy		
AW 1. Cena produktu Tecentriq niższa o 5%		
AW 2 Cena produktu Tecentriq wyższa o 5%		
AW 3. Minimalna liczebność populacji docelowej		
AW 4. Maksymalna liczebność populacji docelowej		
AW 5. Krzywa czasu leczenia-gamma		
AW 6. Krzywa czasu leczenia – log-logistyczna		
AW 7. Krzywa czasu leczenia – uogólniona gamma		
AW 8. Krzywa czasu leczenia – Kaplan-Meier + Weibull		
AW 9. Korekta czasu leczenia o pacjentów stosujących immunoterapię po progresji		
AW 10. Korekta czasu leczenia o rzeczywiste dane dot. leczenia PEMBRO w programie B.6		
AW 11. Cena pembrolizumabu z przetargów		
AW 12. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 3 tyg.		
AW 13. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg.		
AW 14. Stosowanie atezolizumabu w schemacie co 4 tyg.		
AW 15. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 3 tyg.		
AW 16. Stosowanie pembrolizumabu w schemacie co 6 tyg.		
AW 17. Nieuwzględnienie kosztów AEs		
AW 18. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs		
Wydatki płatnika na refundację produktu Tecentriq [zł]		
Podstawowy		
AW 1. Cena produktu Tecentriq niższa o 5%		
AW 2 Cena produktu Tecentriq wyższa o 5%		
AW 3. Minimalna liczebność populacji docelowej		
AW 4. Maksymalna liczebność populacji docelowej		
AW 5. Krzywa czasu leczenia-gamma		
AW 6. Krzywa czasu leczenia – log-logistyczna		

14 Analiza racjonalizacyjna



15 Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o refundacji produktu leczniczego 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 nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Leczenie wnioskowaną technologią będzie się odbywać na takich samych zasadach jak refundowana obecnie w ramach programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca terapią pembrolizumabem. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 46).

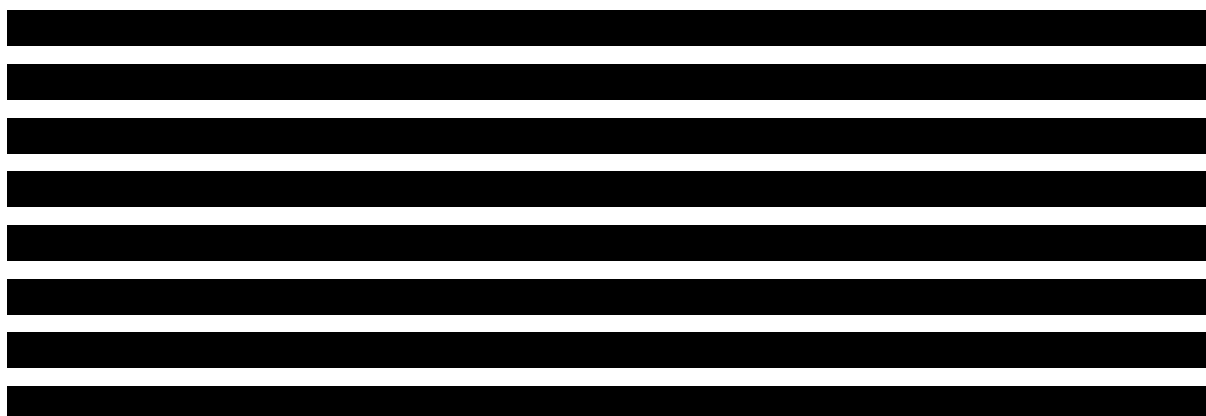
Tabela 46. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Tecentriq.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie

Kryterium	Ocena
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	umiarkowana korzyść dla pacjentów z populacji docelowej
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

16 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq (substancja czynna atezolizumab) 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.



[REDACTED] Dodatkowo przedstawiono oszacowanie epidemiologiczne wykonane w oparciu o dane z zaakceptowanych przez AOTMiT oszacowań epidemiologicznych pochodzących z wcześniejszych analiz składanych w związku z wnioskami o objęcie refundacją leków obejmującym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (*AOTMiT Alecensa 2018, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021*) oraz badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu medycznych baz danych (Pubmed) oraz zasobów Internetu.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych. Pominięto natomiast – jako nieróżniące – koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie, co jest uzasadnione równoważną skutecznością porównywanych immunoterapii (a zatem brakiem oczekiwanych różnic w kosztach leczenia po progresji i opieki terminalnej).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq we wnioskowanej populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- z niepewnością wiąże się przyjęcie założenia o utrzymaniu się w okresie kilkuletnim stałego (liniowego) trendu wzrostu liczebności populacji chorych otrzymujących immunoterapię. [REDACTED]
- 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Tecentriq oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Tecentriq po wprowadzeniu jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych lekiem Tecentriq we wnioskowanym programie
- Ograniczenie przyjętego modelu czasu do zakończenia leczenia (opartego na danych z badania *IMpower100*) 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).

17 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Tecentriq we wnioskowanej populacji [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

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.

18 Załączniki

18.1 Statystyki NFZ – dane dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii (1L NDRP) w programie lekowym B.6.

Tabela 47. Dane dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii (1L NDRP) w programie lekowym B.6 (Statystyki NFZ).

Rok	Miesiąc	Liczba leczonych (skumulowana od startu programu)	Liczba leczonych w danym miesiącu	Liczba nowych pacjentów w danym miesiącu
2018	5	2	2	■
2018	6	21	20	■
2018	7	49	47	■
2018	8	80	73	■
2018	9	109	89	■
2018	10	143	108	■
2018	11	190	143	■
2018	12	228	153	■
2019	1	269	180	■
2019	2	308	192	■
2019	3	348	209	■
2019	4	388	232	■
2019	5	429	246	■
2019	6	449	240	■
2019	7	494	270	■
2019	8	534	281	■
2019	9	575	291	■
2019	10	633	325	■
2019	11	671	321	■
2019	12	711	314	■
2020	1	751	329	■
2020	2	797	334	■
2020	3	862	386	■
2020	4	911	375	■
2020	5	967	381	■
2020	6	1 022	412	■
2020	7	1 086	435	■

Rok	Miesiąc	Liczba leczonych (skumulowana od startu programu)	Liczba leczonych w danym miesiącu	Liczba nowych pacjentów w danym miesiącu
2020	8	1 133	424	■
2020	9	1 192	448	■
2020	10	1 245	472	■
2020	11	1 308	474	■
2020	12	1 388	519	■

18.2 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (AE Tecentriq 2021) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie jednego pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia (w okresie do 2 lat, zgodnie z horyzontem BIA), w podziale na interwencję i schemat dawkowania.

Tabela 48. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 1200 mg co 3 tyg.).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq) [zł]				
	Koszt leku (Tecentriq, z RSS)	Koszt leku (Tecentriq, bez RSS)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq) [zł]				
	Koszt leku (Tecentriq, z RSS)	Koszt leku (Tecentriq, bez RSS)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■

Tabela 49. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 840 mg co 2 tyg.).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq) [zł]				
	Koszt leku (Tecentriq, z RSS)	Koszt leku (Tecentriq, bez RSS)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■

Tabela 50. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 1680 mg co 4 tyg.).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq) [zł]				
	Koszt leku (Tecentriq, z RSS)	Koszt leku (Tecentriq, bez RSS)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■

Tabela 51. Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda; schemat 200 mg co 3 tyg.).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda) [zł]			
	Koszt leku (Keytruda)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■

TECENTRIQ® (atezolizumab)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda) [zł]			
	Koszt leku (Keytruda)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■

Tabela 52. Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda; schemat 400 mg co 6 tyg.)

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda) [zł]			
	Koszt leku (Keytruda)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■

TECENTRIQ® (atezolizumab)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda) [zł]			
	Koszt leku (Keytruda)	Podanie immunoterapii	diagnostyka / monitorowanie	leczenie zdarzeń niepożądanych
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■

18.3 Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.

Tabela 53. 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.	■	■	■	■	■	■	■
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.	■	■	■	■	■	■	■

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym 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.	██████████	██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	██████████	██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	██████████	██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Pembrolizumab fiol. 100 mg/4 ml inj.	██████████	██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		█	██████████	██████████	██████████	██████████

18.4 Czas do zakończenia leczenia immunoterapią

Tabela 54. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę tygodni leczenia (krzywa Weibulla TTD na podst. badania *IMpower110*; horyzont pierwszych 2 lat leczenia).

tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████
█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████	█	██████████

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

tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych	tydz.	% leczonych
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

18.5 Historyczne dane NFZ dotyczące liczby leczonych immunoterapią we wskazaniu leczenia drugiej linii NDRP w programie B.6

Tabela 55. Zmiany w programie lekowym B.6 – immunoterapia NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

Data objęcia refundacją	Lek	Wskazanie
Maj 2018 r.	Niwolumab	2 linia leczenia płaskonabłonkowego NDRP (bez względu na ekspresję PD-L1)
Styczeń 2019 r.	Atezolizumab	2 linia leczenia płasko- i niepłaskonabłonkowego NDRP (bez względu na ekspresję PD-L1)
Wrzesień 2020 r.	Niwolumab	2 linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP (bez względu na ekspresję PD-L1)

Tabela 56. Historyczne dane dotyczące liczby leczonych immunoterapią NDRP po wcześniejszej chemioterapii (dane NFZ – portal Statystyki NFZ, UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021).

Przedział czasowy	Liczba leczonych (skumulowana od początku roku kalendarzowego)		Liczba nowowłączonych	
	atezolizumab	niwolumab	atezolizumab	niwolumab
I półrocze 2018	■	■	■	■
II półrocze 2018	■	■	■	■
2018- razem	■	■	■	■
I półrocze 2019	■	■	■	■
II półrocze 2019	■	■	■	■
2019- razem	■	■	■	■
I półrocze 2020	■	■	■	■
II półrocze 2020	■	■	■	■
2020- razem	■	■	■	■
I półrocze 2021	■	■	■	■

18.6 Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym

Tabela 57. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	██	██
Zdarzenia niepożądane	████████	████████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	████████	████████
Zdarzenia niepożądane	████████	████████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	██	██
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	████████	████████
Zdarzenia niepożądane	████████	████████

Tabela 58. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	██	██
Zdarzenia niepożądane	████████	████████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	████████	████████
Pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████

TECENTRIQ® (atezolizumab)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■

Tabela 59. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■

Tabela 60. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Atezolizumab (Tecentriq)	■	■
Pembrolizumab (Keytruda)	■	■
Podanie leków	■	■
Diagnostyka w programie	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■

18.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[REDAKTOR]	przygotowanie modelu obliczeniowego, oszacowanie populacji, analiza kosztów, opis metodyki, wyników i wniosków
[REDAKTOR]	oszacowanie populacji, opis metodyki, wyników i wniosków
[REDAKTOR]	analiza kosztów
[REDAKTOR]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Tecentriq (prezentacja 1200 mg).....	15
Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Tecentriq.....	16
Tabela 3. [REDACTED].....	19
Tabela 4. [REDACTED].....	19
Tabela 5. [REDACTED].....	20
Tabela 6. [REDACTED].....	21
Tabela 7. [REDACTED].....	22
Tabela 8. [REDACTED].....	24
Tabela 9. [REDACTED].....	24
Tabela 10. [REDACTED].....	25
Tabela 11. [REDACTED].....	26
Tabela 12. [REDACTED].....	27
Tabela 13. [REDACTED].....	28
Tabela 14. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej ([REDACTED] [REDACTED])......	29
Tabela 15. [REDACTED].....	30
Tabela 16. [REDACTED].....	32
Tabela 17. [REDACTED].....	33
Tabela 18. Liczba chorych aktualnie leczonych atezolizumabem w ramach programu lekowego B.6. (UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021).	34
Tabela 19. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Tecentriq – 2022 rok.	37
Tabela 20. Wskaźniki dopasowania modelu (AIC, BIC) dla czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem w monoterapii; populacja chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.....	38
Tabela 21. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	43
Tabela 22. Udział poszczególnych schematów dawkowania ATEZO i PEMBRO.....	44
Tabela 23. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym, w podziale na schematy dawkowania (wariant podstawowy).....	44
Tabela 24. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	46

Tabela 25. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym, w podziale na schematy dawkowania (wariant podstawowy).....	46
Tabela 26. Prognozowany udział leku Tecentriq w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.	48
Tabela 27. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).	48
Tabela 28. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.	48
Tabela 29. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.	51
Tabela 30. Zestawienie kosztów terapii NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w przeliczeniu na 1. cykl immunoterapii*.	52
Tabela 31. Roczne koszty pembrolizumabu w leczeniu NDRP w programie lekowym B.6 (UR NFZ 5/2021, UR NFZ 26/2021).....	53
Tabela 32. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń we wnioskowanej populacji w 2020 i 2021 roku.	53
Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.	54
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	57
Tabela 35. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.	58
Tabela 36. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	59
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	59
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.	60
Tabela 39. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	61
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.	62
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.	62
Tabela 42. Prognoza zużycia Tecentriq w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	63
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.	64
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	65
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	67
Tabela 46. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Tecentriq.	69
Tabela 47. Dane dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii (1L NDRP) w programie lekowym B.6 (Statystyki NFZ).	74
Tabela 48. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 1200 mg co 3 tyg.).	75
Tabela 49. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 840 mg co 2 tyg.).	76
Tabela 50. Koszty miesięczne – atezolizumab (Tecentriq 1680 mg co 4 tyg.).	77
Tabela 51. Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda; schemat 200 mg co 3 tyg.).	77
Tabela 52. Koszty miesięczne – pembrolizumab (Keytruda; schemat 400 mg co 6 tyg.).	78
Tabela 53. Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. dla pembrolizumabu (platfotmazakupowa.pl).....	79

Tabela 54. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę tygodni leczenia (krzywa Weibulla TTD na podst. badania <i>IMpower110</i> ; horyzont pierwszych 2 lat leczenia).....	80
Tabela 55. Zmiany w programie lekowym B.6 – immunoterapia NDRP po wcześniejszej chemioterapii.....	81
Tabela 56. Historyczne dane dotyczące liczby leczonych immunoterapią NDRP po wcześniejszej chemioterapii (dane NFZ – portal Statystyki NFZ, <i>UR NFZ 5/2021</i> , <i>UR NFZ 26/2021</i>).....	81
Tabela 57. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, z RSS.....	82
Tabela 58. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, bez RSS.....	82
Tabela 59. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, z RSS.....	83
Tabela 60. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS.....	84

Spis Wykresów

Wykres 1. [REDACTED]	18
Wykres 2. [REDACTED]	31
Wykres 3. [REDACTED]	32
Wykres 4. Krzywa czasu do zakończenia leczenia atezolizumabem lub pembrolizumabem w terapii 1L NDRP.	40
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	58
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	66
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	68

Piśmiennictwo

- Abernethy 2017** Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PloS One* 12(6):e0178420.
- AE Tecentriq 2021** ██████████. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- AKL Tecentriq 2021** ██████████. 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. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Alecensa 2018** Analizy wnioskodawcy i analiza weryfikacyjna dla produktu Alecensa, alectinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN 5902768001143, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) - I linia leczenia. Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5658-149-2018-zlc> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analizy wnioskodawcy i analiza weryfikacyjna dla produktu Keytruda, pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6127-131-2019-zlc> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analizy wnioskodawcy i analiza weryfikacyjna dla produktu Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501; Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7308-39-2021-zlc> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- APD Tecentriq 2021** ██████████. 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
- Barni 2015** Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crino L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 90(2):234–242.
- BIA Tecentriq HCC 2020** ██████████. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu bewacyzumabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- BIA Tecentriq NDRP 2018** ██████████ Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2018.
- BIA Tecentriq TNBC 2020** ██████████ Tecentriq® (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.

- BIA Tecentriq®
DRP 2019** ██████████. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- Chmielewska
2000** Chmielewska E, Michalski W. (2000) Failures of radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *NOWOTWORY* 2000 50(6):597–602.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf. Data ostatniego dostępu: 01.09.2021 r.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf. Data ostatniego dostępu: 01.09.2021 r.
- Cortellini 2018** Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, Verna L, Giordano AV, Masciocchi C, Parisi A, Cannita K, Ficorella C, Bozzetti F. (2018) Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer* 9(12):1623–1630.
- Czyżykowski 2016** Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, Włodarczyk A, Sarniak A, Krakowska M, Potemski P. (2016) A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)* 20(5):407–413.
- De Castro 2017** Castro J de, Tagliaferri P, Lima VCC de, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X, Kothari S, Burke T, Myeong H, Grattan A, Lee DH. (2017) Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *European Journal of Cancer Care* 26(6)
- 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: 01.10.2021 r.
- Dietel 2019** Dietel M, Savelov N, Salanova R, Mücke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:174-179. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.012. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31319978.
- DSOZ 129/2021** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ z dnia 09-07-2021 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Dugay 2017** Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, Becker E, Lamy R, Léna H, Rioux-Leclercq N, Belaud-Rotureau MA, Cabillic F. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget*. 2017 Jun 8;8(32):53336-53351. doi: 10.18632/oncotarget.18408. PMID: 28881815; PMCID: PMC5581114.
- Gridelli 2011** Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crino L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the lUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 74(3):462–468.

- Griesinger 2021** Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleit A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M; CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021 Feb;152:174-184. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: *Lung Cancer*. 2021 Jul;157:167. PMID: 33358484.
- Innowo 2021** Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%20C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 24.09.2021 r.
- IZwOZ 2019** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, PEX PHARMA. Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021. Warszawa 2019.
- Jassem 2021** Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mucci S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From *IMpower110*: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Jul 12;S1556-0864(21)02286-3. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019. Epub ahead of print. PMID: 34265434.
- Joshi 2019** Joshi A, Pande N, Noronha V, Patil V, Kumar R, Chougule A, Trivedi V, Janu A, Mahajan A, Prabhaskar K. ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. *Ecancermedicalscience*. 2019 Jan 29;13:900. doi: 10.3332/ecancer.2019.900. PMID: 30915158; PMCID: PMC6390829.
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line: <http://onkologia.org.pl/> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- Krzakowski 2021** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Langer 2016** Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L; KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497-1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27745820; PMCID: PMC6886237.
- Lee 2018** Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khatkhat A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PIVOTAL observational study. *PLoS ONE* 13(8):e0202865.
- Marchetti 2017** Marchetti A, ROS1 Gene Fusion in Advanced Lung Cancer in Women: A Systematic Analysis, Review of the Literature, and Diagnostic Algorithm. *JCO Precision Oncology* (IF), Pub Date : 2017-11-01, DOI: 10.1200/po.16.00010
- McKay 2016** McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Smallcell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clinical Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
- Moore 2019** Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: *American Journal of Clinical Oncology* 42(3):292-297.
- 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.
- Opoka 2013** Opoka L, Szotkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol* 81(3):214–220.
- Peters 2017** Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiology* 51:1–6.
- Ramlou 2017** Ramlou R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlou-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5611-5618. doi: 10.3892/ol.2017.6907. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29113190; PMCID: PMC5656037.
- Reinmuth 2013** Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 14(1):139.
- 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
- Salas 2021** Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, Hernández-Iglesias T, Carcedo D, Ruiz de Alda L, García JF, Rojo F. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *J Clin Pathol.* 2021 Mar 15:jclinpath-2020-207280. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207280. Epub ahead of print. PMID: 33722840.
- Schuetz 2015** Schuetz W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
- Statystyka NFZ** Portal Statystyki NFZ prezentujący zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- Sugimura 2007** Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2):409–417; discussion 417-418.
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzencanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wojcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.

- UR NFZ 5/2021** Uchwała Nr 5/2021/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- UR NFZ 26/2021** Uchwała Nr 26/2021/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. J Int Med Res. 2018 May;46(5):1876-1883. doi: 10.1177/0300060517750976. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29552952; PMCID: PMC5991232.