

# Analiza Ekonomiczna

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

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, w których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 8 marca 2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA EKONOMICZNA .....	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny .....	14
2.1 Populacja .....	15
2.2 Oceniana interwencja.....	16
2.3 Komparatory .....	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	19
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	23
3.1 Metodyka.....	23
3.1.1 Cel .....	23
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	23
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	23
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	24
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	25
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	25
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	28
4.1 Strategia i technika analityczna .....	28
4.1 Perspektywa analizy.....	30
4.2 Horyzont czasowy .....	30
4.3 Długość cyklu modelu .....	31
4.4 Dyskontowanie .....	31
4.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	31
4.6 Parametry kliniczne modelu .....	35
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	35
4.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) .....	35
4.6.3 Modelowanie ścieżki leczenia i wyników zdrowotnych po wystąpieniu wznowy.....	41

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

4.6.3.1	Wznowa miejscowa .....	42
4.6.3.2	Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej.....	46
4.6.3.3	Druga linia leczenia wznowy uogólnionej.....	50
4.6.4	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	51
4.6.5	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) .....	53
4.6.6	Czas do zakończenia leczenia (TTOT) .....	54
4.7	Użyteczności stanów zdrowia .....	56
4.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	57
4.7.1.1	Cel.....	57
4.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	57
4.7.2	Użyteczności przyjęte w modelu .....	77
4.8	Analiza kosztów .....	79
4.8.1	Koszty ocenianej interwencji (w fazie leczenia uzupełniającego).....	80
4.8.2	Koszty podania atezolizumabu .....	81
4.8.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od choroby (DFS).....	82
4.8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia atezolizumabem .....	85
4.8.5	Koszty leczenia wznowy miejscowej NDRP.....	87
4.8.6	Koszty pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej NDRP .....	89
4.8.7	Koszty drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej NDRP .....	93
4.8.8	Koszty opieki końca życia .....	95
5	Walidacja modelu.....	96
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	96
5.2	Walidacja konwergencji.....	97
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	97
5.3.1	Porównanie wyników OS uzyskanych w modelu oraz badaniu <i>IMpower010</i> .....	97
5.3.2	Porównanie wyników DFS i OS uzyskanych w ramieniu komparatora w modelu oraz badaniu <i>ANITA</i> .....	99
6	Zestawienie parametrów modelu .....	102
6.1	Analiza podstawowa .....	102
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	106
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	111
7	Wyniki analizy podstawowej .....	113
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	113

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.....	117
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	117
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	118
7.3	Wyniki analizy progowej .....	119
8	Wyniki analizy wrażliwości .....	119
8.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	120
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	120
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	124
8.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	127
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	127
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	132
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....	138
8.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	138
8.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	140
9	Ograniczenia analizy.....	141
10	Dyskusja .....	142
11	Wnioski końcowe .....	145
12	Załączniki.....	146
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	146
12.2	Proponowany program lekowy .....	147
12.3	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....	152
12.4	Tablice trwania życia .....	156
	Spis Tabel .....	159
	Spis Wykresów .....	162
	Piśmiennictwo.....	163

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOS	Ambulatoryjna opieka zdrowotna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQOL	<i>Assessment of Quality Of Life</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
ATEZO	Atezolizumab
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
BMI	<i>Body mass index</i>
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (z ang. <i>Best supportive care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i> )
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-utility analysis</i> )
CZN	Cena zbytu netto
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.v.</i>
DGL	Departament gospodarki lekami
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> )
EKG	Badanie elektrokardiograficzne

### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

EORTC	<i>European Organisation for Research</i>
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>Euroqol – 5 dimensions</i> )
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	Infuzja dożylna (z łac. <i>In venam</i> )
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile range</i> )
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LM	Linia leczenia wznowy uogólnionej
LR	Wznowa miejscowa (z ang. <i>Locoregional recurrence</i> )
LY	Lata życia (z ang. <i>Life years</i> )
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life years gained</i> )
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	<i>National comprehensive cancer network</i>
NCI	<i>National cancer institute</i>
NCPE	<i>National Centre for pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
npNDRP	Niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall survival</i> )
PAS	Rabat od ceny rynkowej (z ang. <i>Patient access schemes</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical benefits advisory committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progression disease</i> )
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (z ang. <i>Programmed death receptor-1</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> )

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

PF	Brak progresji choroby (z ang. <i>Progression free</i> )
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-free survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> )
PKB	Produkt krajowy brutto
pNDRP	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie towarzystwo onkologii klinicznej</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-adjusted life years</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of life</i> )
Q-Twist	<i>Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized controlled trial</i> )
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (z ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk sharing scheme</i> )
RTG	Rentgenografia
RTH	Radioterapia
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard error</i> )
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SF-6D	<i>Short Form Six-Dimensional health state</i>
SG	Metoda loterii dla pomiaru użyteczności (ang. <i>standard gamble</i> )
SMC	<i>Scottish medicines consortium</i>
SZP	Świadczenia szpitalne
TAE	<i>Therapeutic area expert</i>
TK	Tomografia Komputerowa
TNM	<i>Tumor, nodes, metastases</i>
TTO	Metoda handlowania czasem pomiaru użyteczności (ang. <i>time trade-off</i> )
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to off treatment</i> )
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji genu *EGFR* ani rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w następujących prezentacjach:

- Tecentriq (atezolizumab), 1 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
- Tecentriq (atezolizumab), 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez

Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

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

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli pacjenci z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po pełnej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja genu PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji genu *EGFR* ani rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

Ocenianą interwencję (I) stanowi produkt leczniczy Tecentriq, zawierający atezolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowane przeciwko PD-L1. Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest dostępne aktywne leczenie, dlatego jako komparator (C) dla leku Tecentriq przyjęto uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia) i najlepszą opiekę medyczną (BSC), będącą również komparatorem w głównym badaniu dla oceniającej interwencji (*IMpower010*).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym, w szczególności czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (DFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) po wystąpieniu wznowy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, obliczając koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności przyjmując jako jednostkę efektu zyskane lata życia (LYG). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia atezolizumabu, pochodziły z podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  bez obecności mutacji genu *EGFR* ani rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, włączonych do rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMpower010*. Jako że w badaniu nie raportowano wartości użyteczności, w modelu przyjęto użyteczności odnalezione w źródłach literaturowych.

Wykorzystany model miał strukturę Markowa, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi obejmującymi zarówno wczesną (okres wolny od choroby), jak i zaawansowaną fazę choroby (wznowa miejscowa, wznowa uogólniona, z podziałem na 2 linie leczenia). W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 40 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywy płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wznowy raka płuca oraz koszty opieki terminalnej.

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Tecentriq otrzymano od

Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, [REDACTED]

[REDACTED]

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

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych oraz przegląd zagranicznych raportów agencji HTA dotyczących stosowania atezolizumabu we wskazaniu leczenia adjuwantowego raka płuca.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leku Tecentriq zamiast BSC w adjuwantowej terapii raka płuca wynosi [REDACTED]

[REDACTED] przy przyjęciu obowiązującego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 175 926 zł/QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wynosi 1,59 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Koszty związane z refundacją leku Tecentriq w leczeniu adjuwantowym wynoszą [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

### Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania atezolizumabu w wariantcie nieuwzględniającym zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wyniósł [REDACTED]

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wyniósł 1,59 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta.

### Analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były stabilne dla porównania z BSC (max. zmiana ICUR <10% względem wartości podstawowej).

W analizie scenariuszowej, istotny wzrost wartości ICUR (92% i 58%) obserwowano przy skróceniu horyzontu analizy do 10 lat oraz w wariantcie zakładającym, że odsetek pacjentów wyleczonych wyniesie 0%. [REDACTED]

[REDACTED]

### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wartości ICUR uzyskane w analizie probabilistycznej na podstawie 5 000 powtórzeń modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w deterministycznej analizie podstawowej. Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności atezolizumabu względem komparatora wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

### Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że atezolizumab w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  jest interwencją skuteczniejszą oraz bardziej kosztowną od obecnie stosowanej najlepszej opieki wspomagającej. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariantcie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 176 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq pozwoli na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 1,59 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (w wariantcie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka płuca we wczesnym stadium po pełnej resekcji i leczeniu chemioterapią nie mają dostępu do dalszego aktywnego leczenia. Obecna praktyka ograniczona jest do monitorowania stanu zdrowia pacjentów. Wprowadzenie do refundacji atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym [REDACTED]

[REDACTED]

stanowi odpowiedź na potrzeby zastosowania dalszego leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby – średnio o prawie 2 lata oraz poprawy jakości ich życia poprzez przedłużenie czasu spędzanego przez pacjentów w stacjach o niskiej aktywności choroby.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji genu *EGFR* ani rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w następujących prezentacjach:

- Tecentriq (atezolizumab), 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
- Tecentriq (atezolizumab), 1 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

w ramach proponowanego programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.2.

## 2 Problem decyzyjny

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

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią chorzy na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i uzupełniającej (adjuwantowej) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 12.2). Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

- 1) Rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) Zaawansowanie pooperacyjne wg klasyfikacji TNM v.8:  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- 3) Wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;
- 4) Przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;
- 5) Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 6) Brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 7) Wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);
- 8) Wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Kryteria kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego są zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego RCT III fazy *IMpower010* (NCT02486718), stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: *Felip 2021*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest monoterapia atezolizumabem (produkt leczniczy Tecentriq), będącym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Lek występuje w postaci koncentratu zawierającego 840 lub 1 200 mg atezolizumabu. Zgodnie z *ChPL Tecentriq*, atezolizumab może być stosowany w trzech alternatywnych schematach dawkowania:

- 840 mg (1 fiolka produktu Tecentriq 840 mg) co 2 tygodnie,
- 1 200 mg (1 fiolka produktu Tecentriq 1 200 mg) co 3 tygodnie,
- 1 680 mg (2 fiolki produktu Tecentriq 840 mg) co 4 tygodnie.

Leczenie atezolizumabem powinno być kontynuowane przez 1 rok (w badaniu rejestracyjnym *IMpower010* stosowano maksymalnie 16 cykli leczenia w schemacie 1 200 mg co 3 tygodnie) pod warunkiem, że nie nastąpi progresja choroby lub niemożliwa do opanowania toksyczność.

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

## 2.3 Komparatory

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

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP można zastosować leczenie systemowe – atezolizumab lub ozymertynib lub chemioterapię (*APD Tecentriq*

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



2022). Należy jednak mieć na uwadze ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikające z zastosowania w odnalezionych dokumentów różnych wersji klasyfikacji TNM – wersji 7 (*SEOM 2018*) lub 8 (*DGHO 2021, ESMO 2020, ESMO 2021, Krzakowski 2022, NCCN 3.2022, NCI 2022*).

Według wytycznych klinicznych terapia ozymertynibem dedykowana jest pacjentom w stadiach zaawansowania IB (T2a, N0), IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) i IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym wg klasyfikacji TNM v.8 (*NCCN 3.2022*) lub w stadiach IB-IIIa wg klasyfikacji TNM v.8 (*ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2022*) lub IIA-IIIa wg klasyfikacji TNM v.7 (*ASCO-CCO 2022*), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję *L858R* (*NCCN 3.2022*). Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) był oceniany przez AOTMiT w 2022 r. w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III wg klasyfikacji TNM v.8, z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* (*AOTMiT Tagrisso 18/2022*). W chwili obecnej lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w powyższym wskazaniu (*MZ 20/02/2023*), pomimo pozytywnej opinii Rady Przejrzystości oraz pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (*AOTMiT Tagrisso 18/2022*). Rozpatrując lek Tagrisso jako potencjalny komparator dla leku Tecentriq® we wnioskowanej populacji należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zakłada się, że w przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej<sup>1</sup> dla ozymertynibu wyniki badania rejestacyjnego *ADAURA* będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu *EGFR* u chorych poddawanych resekcji miąższu płucnego (*Krzakowski 2022*). Z uwagi na fakt, że lek ten jest obecnie dopuszczony do obrotu na terenie UE i był oceniany przez AOTMiT należy przypuszczać, że w przypadku jego refundacji zostaną wdrożone zmiany proponowane przez ekspertów PTOK – ocena mutacji w genie *EGFR* będzie wykonywana w materiale pochodzącym z resekcji, a więc przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego, co pozwoli na wydzielenie różnych subpopulacji chorych, odnoszących największą korzyść kliniczną z różnych terapii celowanych. W przypadku atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym wytyczne amerykańsko-kanadyjskie *ASCO/CCO* wprost wskazują, że jest ono dedykowane wyłącznie pacjentom bez mutacji genu *EGFR* (*ASCO-CCO 2022*). Podobnie wnioski o ocenę zasadności refundacji przedkładane do zagranicznych agencji HTA są ograniczane do populacji chorych bez mutacji w genie *EGFR*

<sup>1</sup> w chwili obecnej produkt leczniczy Tagrisso jest już zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) (*ChPL Tagrisso 2022*).

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

(CADTH 2022, NCPE 2022). Również wskazania rejestracyjne oraz wnioskowany program lekowy zakładają wymóg nieobecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że lek Tagrisso nie będzie stanowił właściwego komparatora.

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania chemioterapii adjuwantowej, przy czym wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na pochodnych platyny, a zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (Krzakowski 2022). Również niemieccy i hiszpańscy eksperci zalecają chemioterapię adjuwantową po resekcji R0 w stopniach II-III (DGHO 2021, SEOM 2018) i w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka (DGHO 2021). Z kolei eksperci ESMO zalecają by kwalifikować do niej głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III, można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (ESMO 2021). Według wytycznych ASCO-CCO chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA (ASCO-CCO 2022). Wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana już u pacjentów w stopniu IB (NCCN 3.2022). W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odnoszono się do stosowania leczenia adjuwantowego atezolizumabem w kontekście zastępowania chemioterapii adjuwantowej. Obydwa aspekty standardowej opieki nad pacjentami z NDRP są wyraźnie rozdzielone. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że wnioskowany program lekowy zakłada leczenie chorych, u których w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia atezolizumabem ukończono 1-4 cykle chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny, co jest zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego dla leku Tecentriq®. Wskazuje to jasno, że chemioterapia adjuwantowa również nie jest właściwym komparatorem dla atezolizumabu.

Biorąc pod uwagę powyższe uzasadnienie jako komparator dla atezolizumabu przyjęto uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepszą opiekę medyczną (BSC, z ang. *Best Supportive Care*). Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Tecentriq 2022).

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 2.4 Efekty zdrowotne

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

- Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *Disease-Free Survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego nawrotu choroby, jej ponownego wystąpienia lub zgonu pacjenta niezależnie od przyczyny w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze,
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora w zakresie redukcji ryzyka wznowy choroby lub zgonu (DFS) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *IMpower010*, w którym porównano skuteczność kliniczną monoterapii z zastosowaniem atezolizumabu oraz najlepszej opieki wspomagającej.

Czas przeżycia całkowitego pacjentów w modelu zależał również od efektywności terapii wykorzystywanych w leczeniu po miejscowej wznowie choroby oraz w leczeniu pierwszej i drugiej linii choroby zaawansowanej.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej (Rozdział 4.6) oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu (Rozdział 4.7), obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

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

Produkt leczniczy Tecentriq obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1) – dotyczy prezentacji Tecentriq 1 200 mg i Tecentriq 840 mg;

- leczenia pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) – dotyczy prezentacji Tecentriq 1 200 mg i Tecentriq 840 mg (MZ 20/02/2023),

a także programie „B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” we wskazaniami:

- leczenie pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów bez przerzutów poza wątrobę i pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi – dotyczy prezentacji Tecentriq 1 200 mg.

Produkty Tecentriq 1 200 mg i Tecentriq 840 mg są objęte grupą limitową „1183.0, Atezolizumab”. Podstawę limitu w grupie wyznacza cena hurtowa prezentacji Tecentriq 840 mg.

Obecne warunki finansowania atezolizumabu w ramach istniejących programów B.5. i B.6 podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktów leczniczych Tecentriq 1200 mg (programy lekowe B.5. i B.6) i Tecentriq 840 mg (program lekowy B.6).

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 (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	01.05.2022 r. (B.5) 01.01.2023 r. (B.6)	2 lata	1183.0, Atezolizumab	19 389,24 zł	20 358,70 zł	20 358,70 zł	bezpłatny	0 zł
Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	01.01.2023 r. (B.6)	2 lata	1183.0, Atezolizumab	14 499,96 zł	15 224,96 zł	15 224,96 zł	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (prezentacje: 1 200 mg i 840 mg) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) we wskazaniu leczenia uzupełniającego wczesnego stadium

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii uzupełniającej, u których stwierdza się ekspresję PD-L1. [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka, zgodnie z którym świadczeniodawca nabędzie produkt leczniczy Tecentriq w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż:

- [REDACTED] – dotyczy prezentacji Tecentriq 840 mg,
- [REDACTED] – dotyczy prezentacji Tecentriq 1 200 mg.

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

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego NDRP.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq	
Substancja czynna	atezolizumab	atezolizumab
Dawka	1 200 mg	840 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 20 ml (1 200 mg)	1 fiolka a 14 ml (840 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto <sup>3)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Podstawa limitu w grupie	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>4)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Tecentriq 1 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach	Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq
	<p>udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, ze zm., dalej: „Ustawa o świadczeniach [REDAKTOWANE]”), pod rygorem nałożenia kary administracyjnej, o której mowa w art. 51 ustawy o refundacji.</p>
	<p>udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, ze zm., dalej: „Ustawa o świadczeniach”) [REDAKTOWANE]”), pod rygorem nałożenia kary administracyjnej, o której mowa w art. 51 ustawy o refundacji.</p>

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 (1 200 mg co 21 dni / 840 mg co 14 dni).

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Cel

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

#### 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 3.1.3 Źródła danych wtórnych

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

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	94 649
#2	Tecentriq OR atezolizumab	2 467
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" OR ICER	1 045 713
#4	#1 AND #2 AND #3	47

Data przeszukania: 21 wrzesień 2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	14 913
#2	Tecentriq OR atezolizumab	1 175
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	95 856
#4	#1 AND #2 AND #3	19

Data przeszukania: 21 września 2022 r.

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 66 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z NDRP we wczesnym stadium, po resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny,
- Interwencja: atezolizumab,
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, hiszpańskim, niemieckim, włoskim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

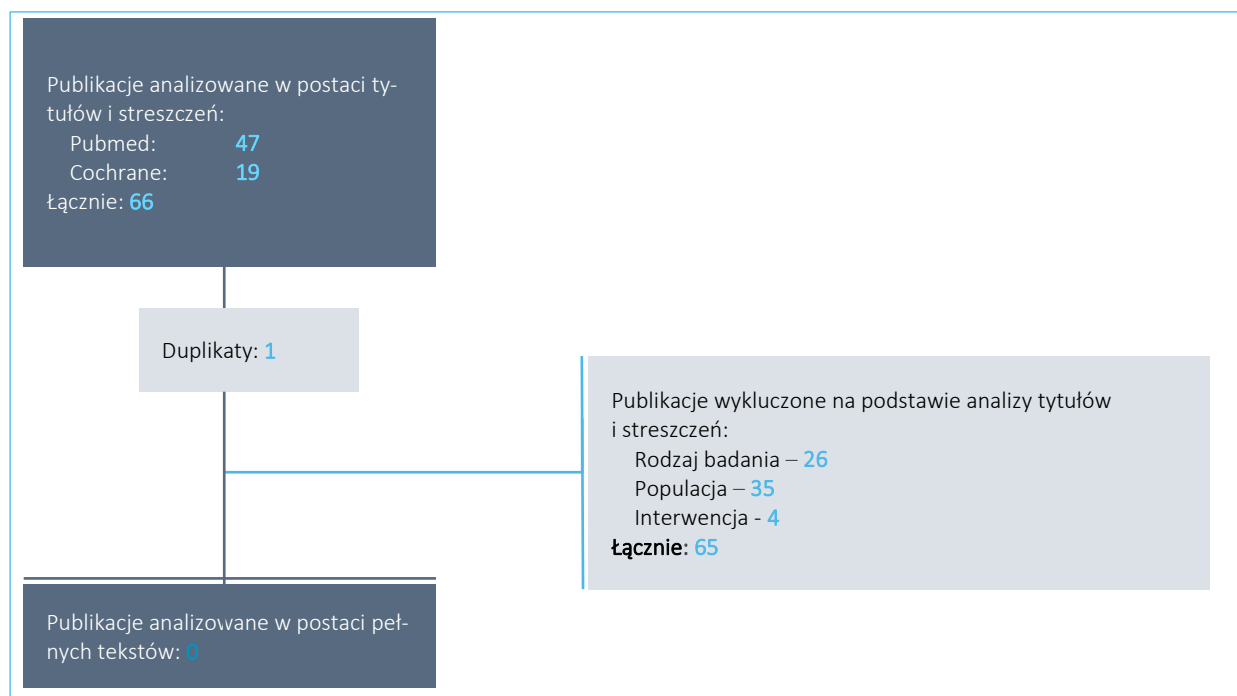


### 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 66 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych nie włączono dodatkowych analiz ekonomicznych.

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Tecentriq w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z wczesnym NDRP, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2022*):

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

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla leku Tecentriq w terapii adjuwantowej NDRP po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% wydane przez agencje *CADTH*, *SMC* i *NICE*. Kanadyjska agencja pozytywnie zaopiniowała temat refundacji leku Tecentriq pod warunkiem obniżenia kosztu leku. Z kolei agencje *SMC* i *NICE* wydały pozytywną opinię w związku z refundacją leku Tecentriq. Agencja *NCPE* przeprowadziła szybki przegląd, w którym zarekomendowała przeprowadzenie pełnej analizy HTA w porównaniu z obecnie stosowaną standardową opieką. Najważniejsze informacje dotyczące metodyki oraz wyników analizy przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej *CADTH 2022* i *SMC 2022*.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH 2022</i>	<p><u>Populacja</u>: pacjenci z NDRP w stadium IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji UICC/AJCC) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%, bez mutacji <i>EGFR/ALK</i>,</p> <p><u>Typ analizy</u>: CUA (model Markowa),</p> <p><u>Perspektywa</u>: płatnika,</p> <p><u>Horyzont</u>: dożywotni (39 lat),</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: bd,</p> <p><u>Źródło danych klinicznych</u>: badanie kliniczne <i>IMpower010</i>,</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 50 000 \$/QALY</p>	ATEZO vs. BSC	<p><u>Koszt ATEZO 1 200 mg</u>: 6 776,00 \$</p> <p><u>Roczny koszt terapii ATEZO</u>: 98 673 \$/QALY</p> <p><u>ICER</u>: 68 858 \$/QALY</p> <p><u>Wnioski</u>: Terapię ATEZO można uznać za opłacalną po udzieleniu rabatu w wysokości 24%</p>

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq$ 50% na komórkach guza

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
SMC 2022	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z NDRP w stadium IB-III A (wg 7. edycji klasyfikacji UICC/AJCC) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%, bez progresji po leczeniu adjuwantowym,</p> <p><u>Typ analizy:</u> CUA (model Markowa z 7 stanami),</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika,</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni (40 lat),</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> bd,</p> <p><u>Użyteczności:</u> literatura,</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie <i>IM-power010</i>,</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd.,</p> <p><u>Ceny leków uwzględnione w analizie:</u> cena ATEZO z uwzględnieniem PAS (rabat od ceny rynkowej), cena PEMBRO z uwzględnieniem PAS (rabat od ceny rynkowej), dane utajnione.</p>	ATEZO vs. BSC	<p><u>Koszty ATEZO:</u> w zależności od schematu dawkowania (840mg co 2 tygodnie, 1 200 mg co 3 tygodnie, 1 680 mg co 4 tygodnie) w przedziale 64 731-69 300 £</p> <p><u>Różnica LY:</u> 2,49</p> <p><u>ICER:</u> 20 306 £/QALY</p> <p><u>Wnioski:</u> Rekomendacja pozytywna</p>
NICE 2022	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z NDRP w stadium IB-III A (wg 7. edycji klasyfikacji UICC/AJCC) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%, bez progresji po leczeniu adjuwantowym,</p> <p><u>Typ analizy:</u> CUA (model Markowa z 5 stanami),</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika,</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni (40 lat),</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3,5% (koszty i wyniki),</p> <p><u>Użyteczności:</u> literatura,</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie <i>IM-power010</i>,</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd.,</p> <p><u>Ceny leków uwzględnione w analizie:</u> cena ATEZO z uwzględnieniem PAS (rabat od ceny rynkowej), dane utajnione.</p>	ATEZO vs. BSC	<p><u>Koszty ATEZO:</u> utajnione</p> <p><u>Różnica LY:</u> 2,58</p> <p><u>Różnica QALY:</u> dane utajnione</p> <p><u>ICER:</u> 17 403 £/QALY (wariant bez PAS); wyniki w wariancie z PAS utajnione</p> <p><u>Wnioski:</u> ATEZO- strategia kosztowo-efektywna; Rekomendacja pozytywna</p>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq$ 50% na komórkach guza

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia i technika analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

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

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

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

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej (AKL *Tecentriq 2022*), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (atezolizumab) z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Tecentriq, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (*GUS 28/10/2022*).

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *IMpower010* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III A (według kryteriów klasyfikacji Międzynarodowej Unii Kontroli Raka, Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka [ang. *Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*], wersja 7). W badaniu tym wszyscy chorzy otrzymali początkowo adjuwantową chemioterapię

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

opartą na związkach platyny (maksymalnie 4 cykle), po czym zostali poddani randomizacji do grup otrzymujących atezolizumab w dawce 1 200 mg co 3 tygodnie (przez max 16 cykli lub do wznowy jeśli wystąpiła wcześniej) lub placebo, w połączeniu z monitorowaniem obecności choroby, polegającym na obserwacji chorych i okresowych badaniach diagnostycznych w kierunku nawrotu. Tak zdefiniowany komparator jest zgodny ze standardowym postępowaniem stosowanym w Polsce u chorych z rozważanej populacji docelowej, u których po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii nie stosuje się obecnie aktywnej farmakoterapii. W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu wolnego od objawów choroby DFS. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

#### 4.1 Perspektywa analizy

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

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

#### 4.2 Horyzont czasowy

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 40 lat od rozpoczęcia leczenia. Kohorta pacjentów uwzględniona w modelu rozpoczyna leczenie w wieku 61 lat, w związku z czym na koniec przyjętego horyzontu czasowego średni wiek pacjentów w modelu wynosi 101 lat. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego wydaje się uzasadnione przez wzgląd na raportowane wieloletnie wydłużenie OS u pacjentów otrzymujących leczenie chirurgiczne oraz adjuwantowe leczenie chemioterapią (*Cerfolio 2018, Chi 2019*).

### 4.3 Długość cyklu modelu

Aby precyzyjnie oszacować koszty i efekty związane z najważniejszymi elementami procesu terapeutycznego chorych z rakiem płuca, modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w krótkich cyklach o długości jednego miesiąca (1/12 roku). Ponadto w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

### 4.4 Dyskontowanie

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

### 4.5 Struktura modelu ekonomicznego

W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoeconomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę Markowa i posiada pięć głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan wolny od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*),
- Nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna), w której wyróżniono trzy podstany ze względu na rodzaj leczenia:

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- w trakcie leczenia radykalnego,
  - w trakcie leczenia paliatywnego,
  - brak leczenia,
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej), w której wyróżniono dwa podstany:
  - W trakcie aktywnego leczenia,
  - Brak aktywnego leczenia,
- Druga linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej), w której wyróżniono dwa podstany:
  - W trakcie aktywnego leczenia,
  - Brak aktywnego leczenia,
- Zgon pacjenta.

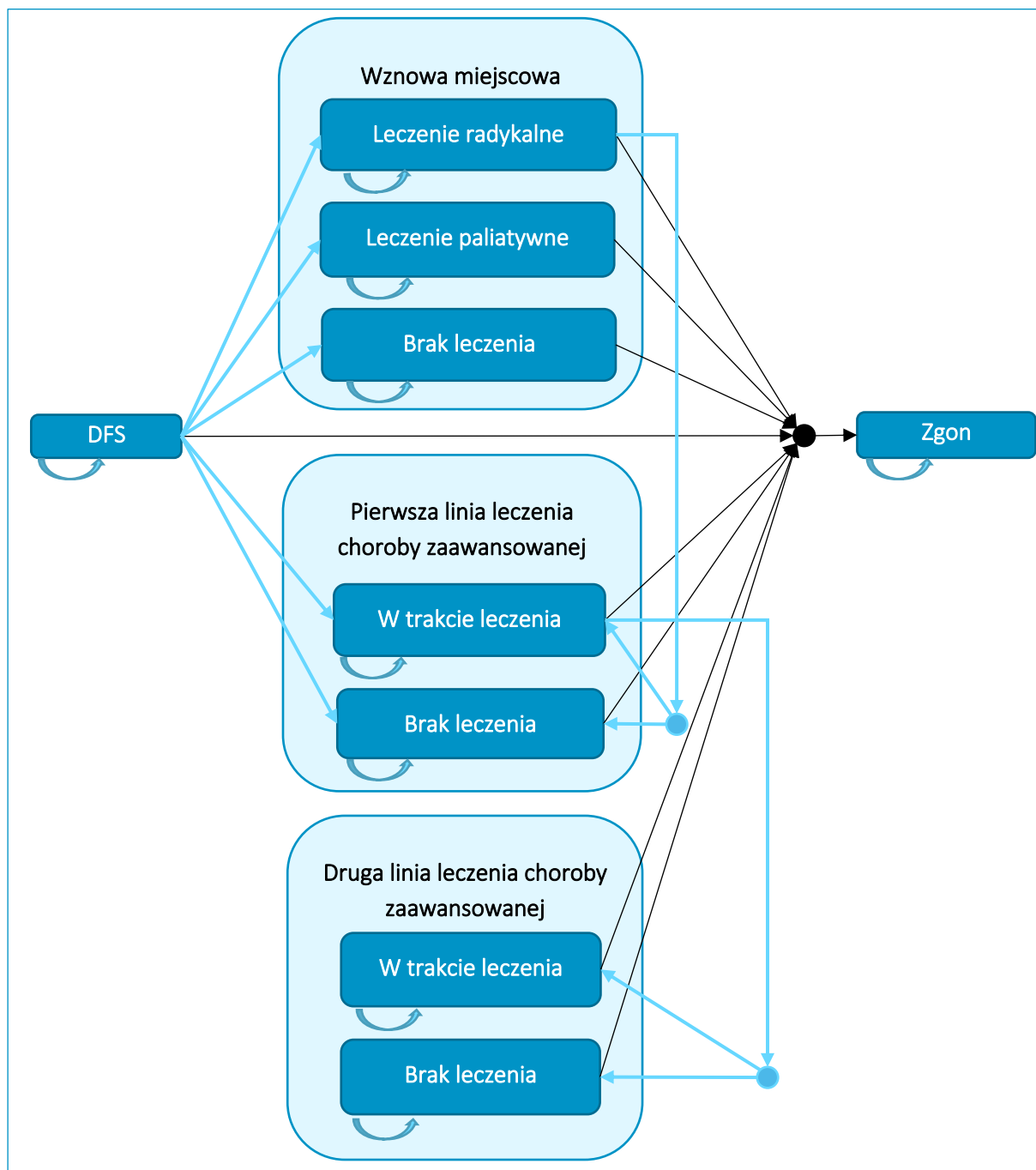
Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego NDRP.



Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- Wszyscy pacjenci w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie DFS. Pacjenci w ramieniu otrzymującym leczenie przyjmują atezolizumab przez 16 cykli (lub do wznowy jeśli

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

wystąpiła przed 16 cyklem; w przybliżeniu 1 rok terapii), po czym są monitorowani nie dłużej niż przez kolejne 4 lata. W ramieniu BSC przyjęto okres monitorowania łącznie nieprzekraczający 5 lat. Pacjenci ze wznową miejscową, przerzutową lub zmarli przechodzą kolejno do stanów: wznowa miejscowa, pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej lub zgon.

- W stanie wznowy miejscowej choroby (miejscowa lub lokoregionalna) pacjenci mogą otrzymywać radykalne leczenie z intencją wyleczenia, leczenie paliatywne lub nie otrzymywać aktywnego leczenia. Zaproponowany podział daje możliwość odrębnego uwzględnienia pacjentów, u których nie jest możliwe dalsze leczenie lub nie zdecydowali się na aktywne leczenie, co wiąże się z różnymi wynikami klinicznymi i ekonomicznymi.

Pacjenci otrzymujący leczenie, u których wystąpiła wznowa przerzutowa lub zmarli w trakcie leczenia przechodzą do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej lub zgonu. Z kolei pacjenci otrzymujący leczenie paliatywne lub nie otrzymujący leczenia mogą przejść jedynie do stanu zgonu.

- Pacjenci do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mogą przechodzić ze stanu DFS lub wznowy miejscowej, gdzie otrzymują lub nie otrzymują leczenia. Podział ten pozwala uwzględnić osobno pacjentów aktywnie leczonych oraz tych, u których leczenie nie było możliwe lub odrzucili możliwość leczenia.

Pacjenci otrzymujący leczenie, u których nastąpiła dalsza progresja choroby lub zgon przechodzą do stanu leczenia drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej lub zgonu, natomiast pacjenci nielečení mogą przejść jedynie do stanu zgonu.

- Pacjenci mogą przejść do stanu drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej, jeżeli nastąpiła u nich progresja choroby po zastosowaniu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej. W tym stanie mogą otrzymywać leczenie lub być nieleczonym. Taki rozdział w modelu pozwala uwzględnić osobno pacjentów aktywnie leczonych oraz tych, u których leczenie nie było możliwe lub odrzucono opcję leczenia. Z tego stanu pacjenci mogą przechodzić jedynie do stanu zgonu. Kolejne linie leczenia nie zostały uwzględnione ze względu na niewielki odsetek pacjentów je otrzymujących w praktyce klinicznej, a co za tym idzie przypuszczalnie niewielki wpływ na wartość wskaźnika ICUR.

Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością oraz prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami modelu przedstawiono w Rozdziale 4.6.

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 4.6 Parametry kliniczne modelu

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

- Czas przeżycia wolnego od wznowy (DFS),
- Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czas całkowitego przeżycia (OS) po wystąpieniu wznowy.

W analizie klinicznej (*AKL Tecentriq 2022*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii w zakresie wydłużenia czasu wolnego od choroby (DFS) oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *IMpower010* (główna publikacja *Felip 2021*). Modelowanie przeżycia po wystąpieniu wznowy przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka płuca. Szczegóły przedstawiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

### 4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *IMpower010*, wykorzystano przy tym informację dotyczące całej populacji ITT badania. Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	61,0 lat
Odsetek mężczyzn	66,8%
Średnia masa ciała	74,0 kg
Średni wzrost	169,0 cm
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,85 m <sup>2</sup>

Źródło: Dane z poziomu pacjenta z badania *IMpower010*.

Parametry masy i powierzchni ciała wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych (np. CTH na etapie leczeniu choroby zaawansowanej).

### 4.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS)

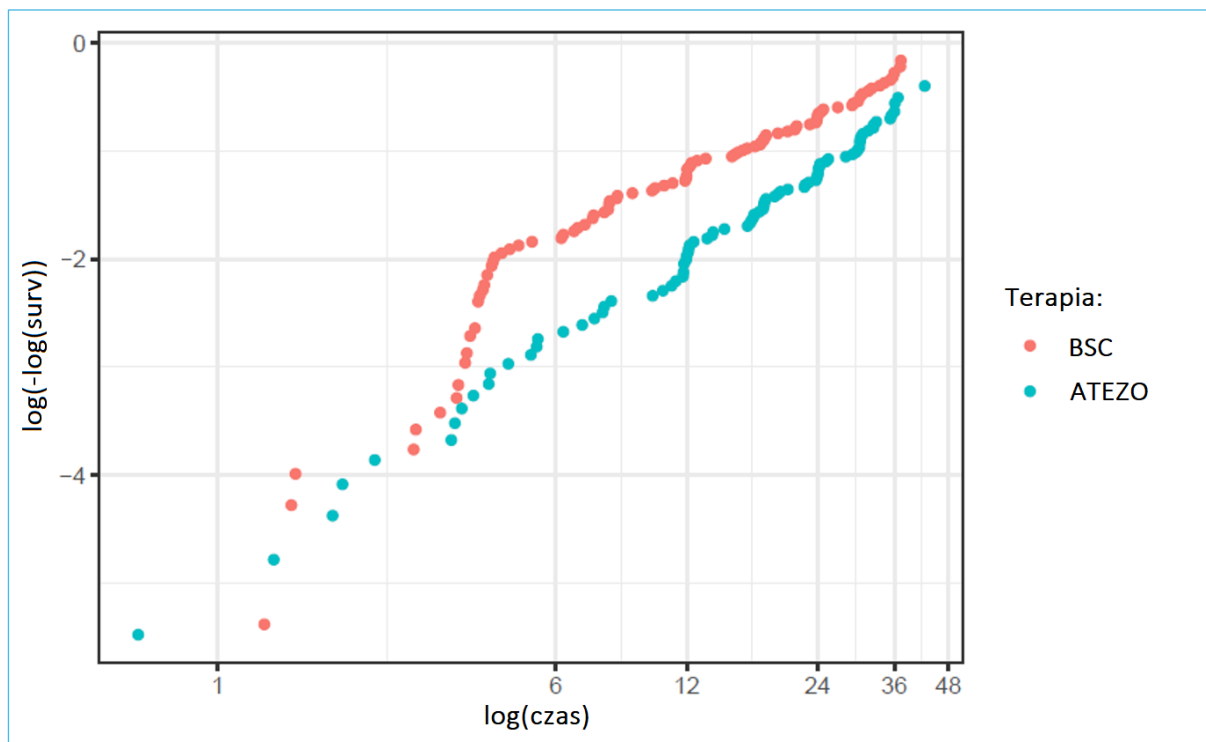
Czas przeżycia wolnego od objawów choroby definiowano w badaniu *IMpower010* jako czas, w którym pacjenci pozostają przy życiu oraz nie stwierdza się u nich obecności choroby. Ponieważ mediana

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

obserwacji w badaniu wynosiła jedynie 32 miesiące (data odcięcia 21 stycznia 2021r.), w celu obserwacji w dalszych punktach czasowych przeprowadzono ekstrapolację danych DFS dopasowując siedem krzywych parametrycznych (logarytmiczna, Weibulla, log-logistyczna, log-normalna, Gompertza, uogólniony gamma i gamma). Krzywe parametryczne w analizie dopasowano odrębnie w ramieniu atezolizumabu i BSC, ponieważ założenia proporcjonalnego hazardu nie zostały spełnione (Wykres 3).

Wykres 3. Ocena proporcjonalności hazardów w ramionach ATEZO i BSC (*IMpower010*).



Do określenia najlepszego dopasowania krzywych parametrycznych wykorzystano kryteria AIC (z ang. *Akaike Information Criteria*) i BIC (z ang. *Bayesian Information Criteria*). Podstawowym ograniczeniem obu kryteriów jest fakt, że dostarczają informacji jedynie o dokładności dopasowania modelu parametrycznego do danych w horyzoncie badania, nie uwzględniając jego odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących długości DFS w ramieniu atezolizumabu w podgrupie badania *IMpower010* zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy (ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$  TC oraz wykluczenie mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 7. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących DFS w ramieniu atezolizumabu (podgrupa z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  TC oraz wykluczeniem mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*).

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC ranking	BIC ranking	BIC ranking	AIC ranking
Wykładniczy	Rate	4,8265	281,70	4	284,30	1
	Mu	4,4508				
Uogólniony gamma	Sigma	0,4265	283,20	6	291,20	7
	Q	1,8525				
	Shape	5,3096				
Gompertza	Rate	0,0265	281,60	3	286,90	5
	Shape	4,3097				
Log-logistyczny	Scale	0,6866	281,50	2	286,80	4
	Mean(log)	4,4849				
Log-normalny	SD(log)	1,3681	281,80	5	287,20	6
	Shape	4,4680				
Weibulla	Scale	0,7342	281,30	1	286,60	2
	Shape	-4,1133				
Gamma	Rate	0,3703	281,30	1	286,70	3

Graficzne przedstawienie modeli parametrycznych w ramieniu ATEZO przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Modele parametryczne rozkładu przeżycia w stanie DFS (ramię ATEZO).

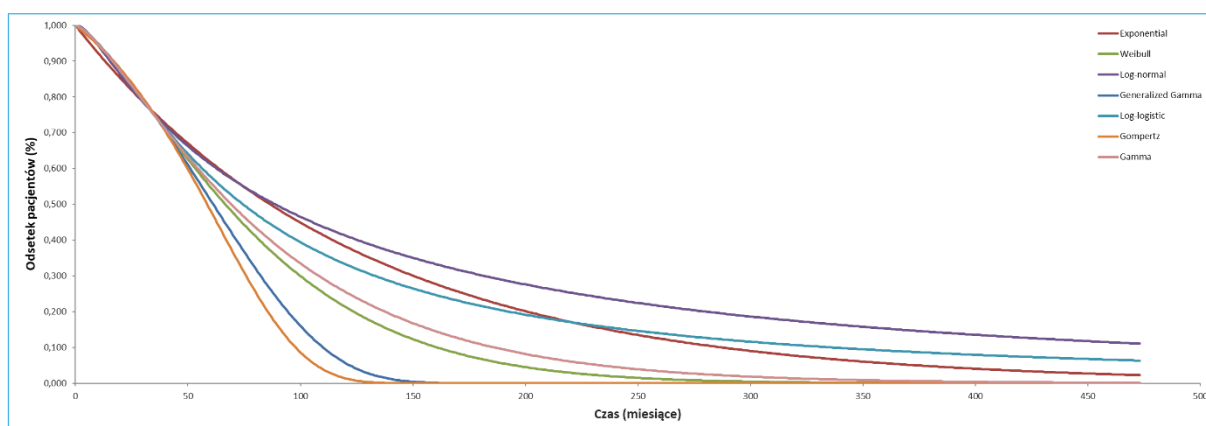


Tabela 8 przedstawia parametry dopasowanych modeli do danych dotyczących DFS w ramieniu BSC w podgrupie badania *IMpower010* zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy (ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$  TC oraz wykluczenie mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*).

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

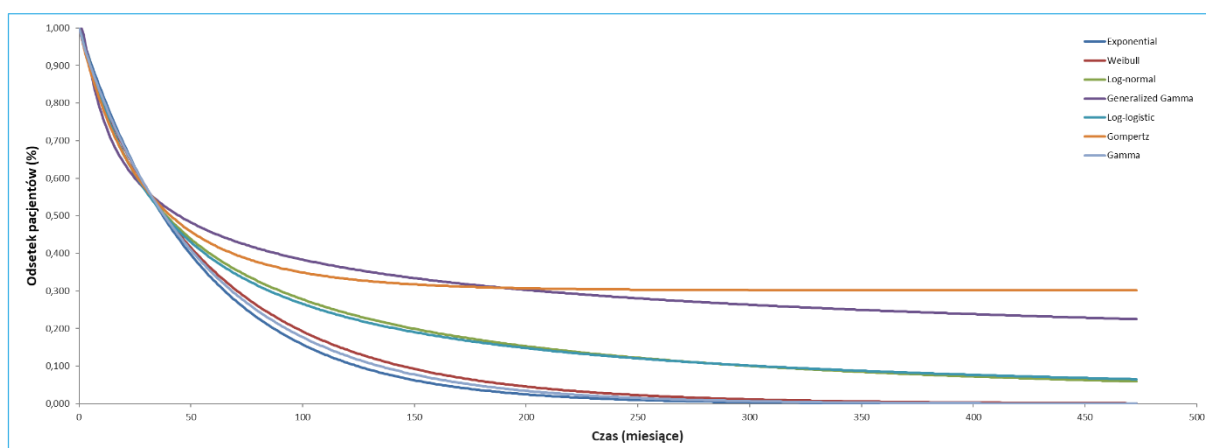
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 8. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących DFS w ramieniu BSC (podgrupa z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  TC oraz wykluczeniem mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*).

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC ranking	BIC ranking	BIC ranking	AIC ranking
Wykładniczy	Rate	3,9912	451,20	5	453,80	4
	Mu	2,6250				
Uogólniony gamma	Sigma	1,7084	445,80	1	453,70	2
	Q	-1,6717				
	Shape	3,6793				
Gompertza	Rate	-0,0211	451,00	4	456,20	5
	Shape	3,6460				
Log-logistyczny	Scale	0,9433	450,70	3	455,90	4
	Mean(log)	3,6640				
Log-normalny	SD(log)	1,5958	447,30	2	452,60	2
	Shape	4,0549				
Weibulla	Scale	1,1024	452,70	6	457,90	6
	Shape	-4,1341				
Gamma	Rate	-0,0878	452,90	7	458,20	7

Graficzne przedstawienie modeli parametrycznych w ramieniu BSC przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Modele parametryczne rozkładu przeżycia w stanie DFS (ramię BSC).



W poniższej tabeli przedstawiono rozkład pacjentów przebywających w DFS w zależności od dopasowania w obu ramionach.

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 9. Rozkład przeżycia w DFS dla obu ramion.

Model parametryczny	Czas w modelu		
	10 lat	20 lat	30 lat
<b>Ramię ATEZO</b>			
Wykładniczy	38,22%	14,61%	5,58%
Weibulla	21,33%	1,88%	0,10%
Log-normalny	41,25%	23,34%	15,29%
Ogólny Gamma	5,64%	0,00%	0,00%
Log-logistyczny	33,27%	15,37%	9,14%
Gompertza	1,37%	0,00%	0,00%
Gamma	25,51%	4,53%	0,74%
<b>Ramię BSC</b>			
Wykładniczy	10,89%	1,19%	0,13%
Weibulla	14,32%	2,61%	0,52%
Log-normalny	24,07%	12,75%	8,19%
Ogólny Gamma	36,05%	28,44%	24,72%
Log-logistyczny	22,97%	12,51%	8,51%
Gompertza	33,20%	30,40%	30,19%
Gamma	12,71%	1,78%	0,25%

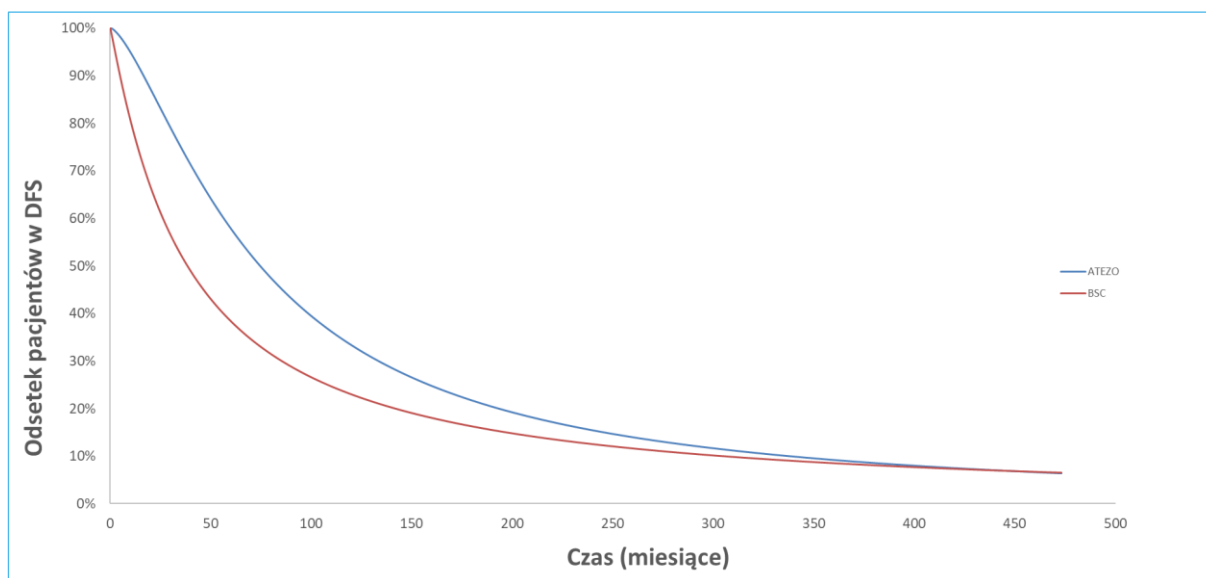
Biorąc pod uwagę krzywe przeżycia w obu ramionach można zauważyć, że w przypadku modeli Gompertza, Weibulla i uogólnionego gamma uzyskano lepsze wyniki DFS w ramieniu BSC niż w ramieniu ATEZO, co jest sprzeczne z wynikami badania *IMpower010*. Ponadto modele przeżycia wykorzystujące rozkłady: wykładniczy, Weibulla i gamma mogą zaniżać odsetki pacjentów w kolejnych latach, którzy przebywają w stanie DFS. Pomimo że dane na temat długotrwałych efektów w rozważanej populacji są ograniczone, dostępne dowody wskazują, że odsetek pacjentów, u których nie nastąpił nawrót choroby po 10 latach może być wysoki (*Mouillet 2021, Vaidya, 2020*). Dlatego modele rozkładu log-normalny i log-logistyczny zostały wybrane jako najbardziej realistyczne. Rozkład w obu modelach w ramieniu BSC w okresie do 30 lat jest podobny, jednakże w ramieniu ATEZO odsetek przeżycia pacjentów w stanie wolnym od progresji choroby był znacząco wyższy w modelu log-normalnym niż modelu log-logistyczny. Jako że brak danych o odsetku pacjentów w ramieniu atezolizumabu w stanie DFS po 10 latach, konserwatywnie przyjęto model log-logistyczny w wariancie podstawowym.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład odsetka pacjentów przebywających w stanie DFS w ramionach ATEZO i BSC.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 6. Rozkład pacjentów w ramieniu ATEZO i BSC przebywających w stanie DFS (model parametryczny log-logistyczny).



Miesięczne prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w stanie DFS obliczane jest jako różnica prawdopodobieństwa przeżycia w miesiącu poprzedzającym oraz sumy prawdopodobieństw przejścia pacjentów do stanu wznowy miejscowej lub uogólnionej i stanu zgonu.

W modelu wprowadzono trzy poprawki do ekstrapolowanych krzywych DFS w celu zapewnienia, że długookresowe projekcje DFS są realistyczne:

1. Dane z badania *IMpower010*, użyte do dopasowania krzywych DFS, pochodziły z okresu kiedy ryzyko wznowy raka płuca jest najwyższe, co mogło prowadzić do przeszacowania odsetka pacjentów ze wznową poza horyzontem badania RCT. W związku z powyższym w modelu zastosowano korektę przyjmującą, że w okresie między 2. a 5. rokiem po zakończeniu leczenia odsetek pacjentów, u których nie może nastąpić wznowa choroby (pacjenci „wyleczeni”) będzie wzrastał liniowo do 91,5% (*Sonoda 2019*).
2. W modelu zastosowano również korektę uwzględniającą podwyższoną śmiertelność spowodowaną przebyciem choroby nowotworowej względem śmiertelności w populacji ogólnej. Z tego względu wprowadzono standaryzowany współczynnik śmiertelności o wartości 1,25 (zwiększony o 25% hazard zgonu względem populacji ogólnej) (*Janssen-Heijnen 2012, Yoo 2021*).
3. W celu zwiększenia dokładności szacowanych wyników względem rzeczywistości wprowadzono trzecią korektę dotyczącą efektów leczenia. W modelu odrębnie dla obu ramion badania ekstrapolowane są prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w stanie DFS. Przy założeniu, że po 5 latach bez nawrotu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

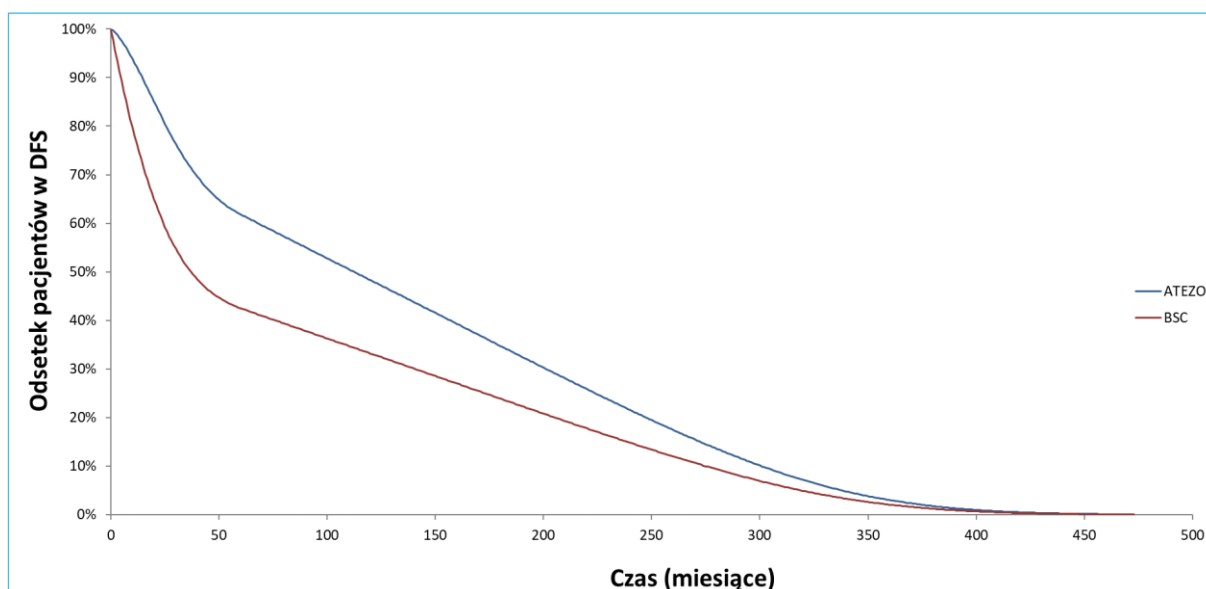
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



choroby pacjenci uznawani są za wyleczonych wprowadzono korektę zrównującą efekty leczenia (prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy) w ramieniu ATEZO z efektami w ramieniu BSC (patrz: model ekonomiczny, arkusz „ATZ”).

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład odsetka pacjentów przebywających w stanie DFS z uwzględnieniem korekt opisanych powyżej w ramieniu atezolizumabu i BSC.

Wykres 7. Rozkład pacjentów w ramieniu ATEZO i BSC przebywających w stanie DFS z uwzględnieniem korekty (model parametryczny log-logistyczny).



#### 4.6.3 Modelowanie ścieżki leczenia i wyników zdrowotnych po wystąpieniu wznowy

Prawdopodobieństwo zdarzenia w stanie DFS (tj. wystąpienia wznowy choroby, nowego pierwotnego nowotworu lub zgonu) w modelu w każdym cyklu  $t$  obliczane jest na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{Prawdopodobieństwo zdarzenia (t)} = \frac{\text{Proporcja pacjentów w DFS}_{\text{Rozkład,t}}}{\text{Proporcja pacjentów w DFS}_{\text{Rozkład,t-1}}}$$

W pierwszej kolejności w modelu uwzględniano prawdopodobieństwo zgonu pacjenta, a następnie dla pacjentów dożywających danego cyklu określano prawdopodobieństwo wznowy: miejscowej i uogólnionej. W celu obliczenia odsetka pacjentów, u których w pierwszej kolejności nastąpiła wznowa nieprzerutowa (miejscowa) lub przerutowa (uogólniona) w modelu wykorzystano dane zawarte w badaniu *IMpower010*. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów w każdym zdarzeniu.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 10. Liczba i odsetek zdarzeń DFS w badaniu *IMpower010* (podgrupa z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  TC oraz wykluczeniem mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*).

Zdarzenie	Atezolizumab	BSC	Łącznie
Wszystkie zdarzenia, w tym:	24	45	69
Zgon (bez wznowy)	3	2	5
Nowy pierwotny NDRP	0	3	3
Wznowa, w tym:	21	40	61
Miejscowa	13 (61,90%)	14 (35,00%)	27 (44,26%)
Uogólniona	8 (38,10%)	26 (65,00%)	34 (55,74%)

W badaniu *IMpower010* liczba pacjentów w pojedynczych ramionach leczenia (atezolizumabu i BSC) była stosunkowo niewielka, w związku z czym różnice udziałów poszczególnych rodzajów wznów w obu ramionach mogą być dziełem przypadku. Z tego powodu, uwzględnic większą liczbę pacjentów, u których występowały zdarzenia w stanie DFS oszacowanie odsetków w każdym ze zdarzeń przeprowadzono na łącznej populacji z obu ramion, tj. założono że udział wznów miejscowych i uogólnionych jest jednaki w porównywanych strategiach leczenia (44,26% - wznowy miejscowe, 55,74% - wznowy uogólnione). Należy zauważyć, że założenie to jest konserwatywne, gdyż udział gorzej rokujących wznów uogólnionych w badaniu *IMpower010* był znacząco wyższy w ramieniu BSC (65%) niż w ramieniu ocenianej interwencji (38%). Wariant z założeniem różnej struktury wznów dla atezolizumabu i BSC testowano w ramach analizy scenariuszy.

Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu ze stanu DFS (bez wystąpienia wznowy) obliczono w oparciu o udział zgonów w łącznej liczbie zdarzeń DFS w połączonej kohorcie ATEZO i DFS (zob. Tabela 10). Prawdopodobieństwo to przyjęto jako stałe w czasie (0,0007 / miesiąc).

#### 4.6.3.1 Wznowa miejscowa

Pacjenci w modelu, u których nastąpiła wznowa miejscowa/regionalna mogą być poddawani leczeniu radykalnemu, paliatywnemu lub nie otrzymywać aktywnego leczenia. W analizie przyjęto następujący rozkład pacjentów, w oparciu o badanie *Sonoda 2020*:

- Leczenie radykalne: 80%,
- Leczenie paliatywne: 20%,
- Brak leczenia: 0%.

#### Leczenie radykalne

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Pacjenci otrzymujący leczenie radykalne przebywają w tym stanie do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W modelu dopuszczono zastosowanie chemioterapii i radioterapii (w monoterapii lub terapii skojarzonej). Długość leczenia zależy od wybranego schematu i została ograniczona do co najwyżej 6 miesięcy.

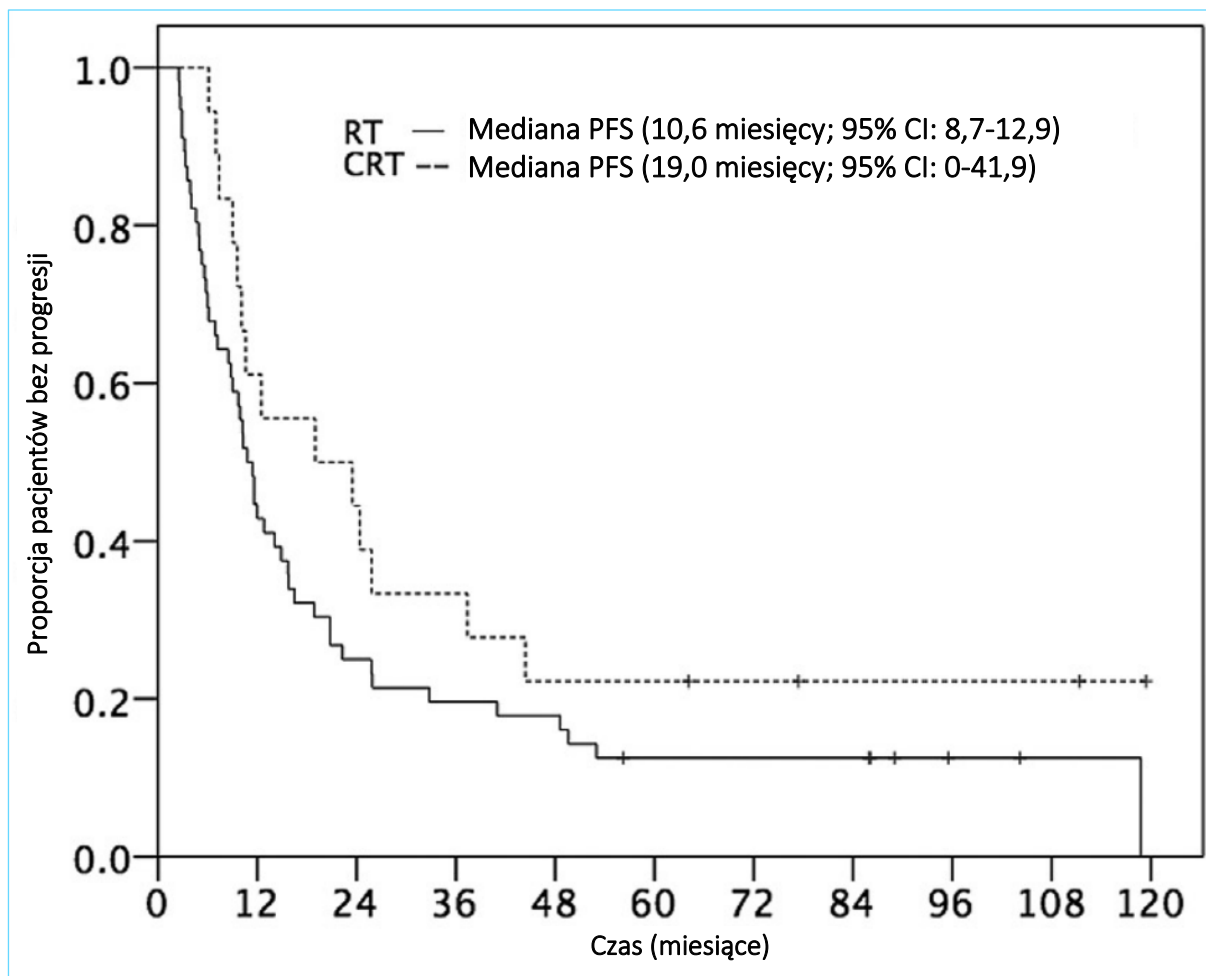
Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, w wynikach z badania *IMpower010* nie uwzględniono danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów, u których doszło do wznowy choroby po wcześniejszym leczeniu wczesnego NDRP. W związku z tym, aby możliwe było obliczenie prawdopodobieństwa przejścia do stanu leczenia pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP lub zgonu, konieczne było wykorzystanie danych literaturowych. W analizie wykorzystano dane z publikacji *Nakamichi 2017*. W badaniu tym analizowano PFS oraz OS u 74 pacjentów, u których nastąpiła wznowa miejscowa po przeprowadzeniu operacji w stanie zaawansowania I-III NDRP i późniejszej chemioradioterapii lub radioterapii – mediany PFS i OS wynosiły kolejno 19 i 10 miesięcy.

Na poniższym wykresie przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera z publikacji *Nakamichi 2017*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 8. Wykresy Kaplana-Meiera dla stanu PFS (Nakamichi 2017).



Do powyższych wykresów dopasowano wykładniczy model parametryczny.

Otrzymane wyniki wykorzystywane są do oszacowania miesięcznego prawdopodobieństwa progresji ze stanu wznowy miejscowej do stanu przerzutowego lub zgonu. Zakładając, że u wszystkie nawroty miejscowe/regionalne leczone są chemioradioterapią lub radioterapią, prawdopodobieństwo przejścia wynosi 0,018 / miesiąc. W modelu przyjęto, że 77% pacjentów w stanie PFS przejdzie do stanu pierwszej linii leczenia wznowy przerzutowej, natomiast u 23% nastąpi zgon (badanie III fazy *PACIFIC*, publikacja główna do badania: *Antonia 2017*).

W modelu proporcja pacjentów, u których następuje zgon ulega zmianie, gdy proporcja umierających pacjentów jest niższa niż wynikałoby to z danych dla populacji ogólnej uwzględniających korektę prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku.

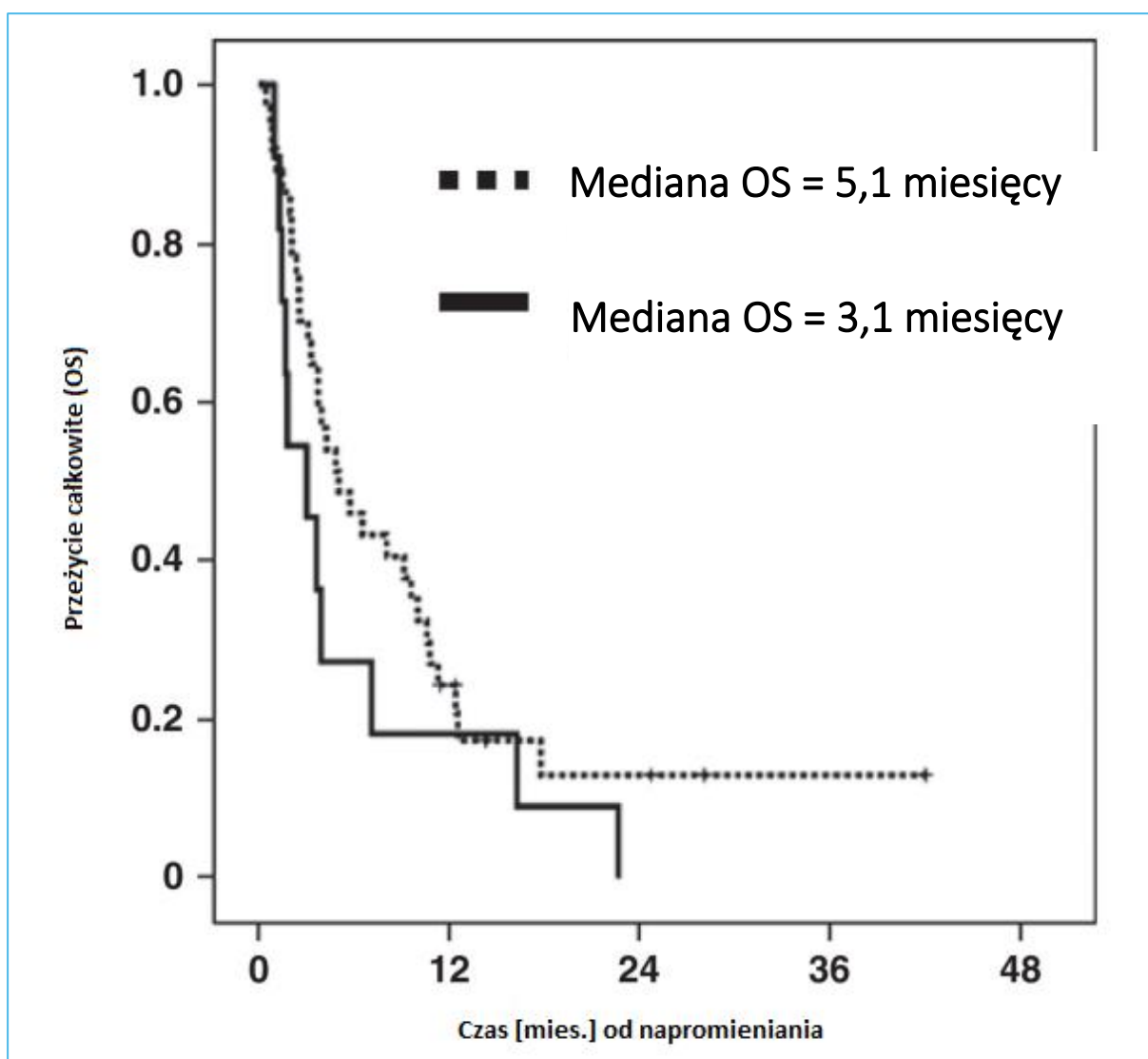
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

### Leczenie paliatywne/brak leczenia

Ze względu na znikomą liczbę zdarzeń, w badaniu rejestracyjnym *IMpower010* nie przedstawiono oceny przeżycia całkowitego pacjentów, u których nastąpiła wznowa miejscowa po leczeniu wczesnego NDRP. Dlatego w celu obliczenia prawdopodobieństwa przejścia do stanu leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP lub zgonu wykorzystano dane zawarte w publikacji *Kruser 2014*. W badaniu analizowano OS u 37 pacjentów, u których nastąpiła wznowa miejscowa po radioterapii w stanach zaawansowania I-IV NDRP oraz byli wcześniej poddawali leczeniu radykalnemu lub paliatywnemu. Mediana OS wynosiła 5,1 miesiące. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS (*Kruser 2014*).

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (*Kruser 2014*).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Do powyższych wykresów dopasowano wykładniczy model parametryczny; miesięczne prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na 0,076.

Na podstawie uzyskanych wyników w modelu obliczane jest prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wznowy miejscowej do stanu zgonu. W momencie, w którym prawdopodobieństwo zgonu jest niższe niż w populacji ogólnej uwzględniającej korektę prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku, następuje zmiana sposobu wykonywania obliczeń (zob. Rozdział 4.6.4).

#### 4.6.3.2 Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej

Pacjenci, u których nastąpiła wznowa przerzutowa mogą otrzymywać pierwszą linię leczenia systemowego lub nie otrzymywać aktywnego leczenia. Podział na wymienione podstany daje możliwość uwzględnienia pacjentów, u których zastosowanie leczenia nie jest możliwe lub nie wyrazili na nie zgody.

W modelu przyjęto następujące proporcje (*Wong 2016, Sonoda 2020*):

- Pacjenci leczeni: 77%,
- Pacjenci nieleczeni: 23%.

##### Pacjenci leczeni

Przyjęto, że pacjenci mogą otrzymywać aktywne leczenie, jeżeli żyją oraz nie nastąpiła u nich dalsza progresja choroby. Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego NDRP oraz terapie refundowane w Polsce w rozważanym wskazaniu (*MZ 20/02/2023*), w modelu przyjęto możliwość zastosowania następujących schematów leczenia:

- Immunoterapia w monoterapii (pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub atezolizumab w dawce 1 200 mg co 3 tygodnie lub cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie),
- Cisplatyna i pemetreksed w dawce 80 i 500 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie,
- Cisplatyna i docetaksel w dawce 80 i 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie.

W analizie podstawowej terapia w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP trwa aż do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z opisem programu B.6 dla zastosowania immunoterapii w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP; *MZ 20/02/2023*).

W badaniu *IMpower010* (główna publikacja *Felip 2021*) nie analizowano dalszego przebiegu choroby (PFS i OS) pacjentów po wystąpieniu wznowy uogólnionej. Z tego względu do obliczenia

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

prawdopodobieństwa przejścia do drugiej linii leczenia lub zgonu konieczne było wykorzystanie danych literaturowych z badań dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki z badania *IMpower110* porównującego skuteczność atezolizumabu w monoterapii w leczeniu IV stadium niepłaskonabłonkowego NDRP z leczeniem cisplatyną/karboplatyną i pemetrekse-dem/gemcytabiną. Dodatkowo w modelu jako źródło danych możliwe jest wykorzystanie wyników z badania *IMpower150* porównującego skuteczność terapii atezolizumabem w terapii skojarzonej z karboplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez w leczeniu zaawansowanego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Założenie w modelu skuteczności wszystkich schematów immunoterapii na poziomie atezolizumabu jest uzasadnione brakiem wykazania istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem w publikowanych metaanalizach sieciowych (*Majem 2021, Jiang 2022*).

Dane z obu badań wykorzystano do utworzenia oddzielnych parametrycznych modeli przeżycia niezależnie dla obu ramion badania, przy założeniu wykładniczego rozkładu PFS. Z badania *IMpower150* wykorzystano dane z ramion B i C dotyczące ITT (z ang. *Intention-To-Treat*) dla dzikiego typu z dodatnią ekspresją PD-L1, natomiast z badania *IMpower110* użyto ITT dla dzikiego typu z wysoką ekspresją PD-L1 powyżej 50%. Pozwala to na obliczenie miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Prawdopodobieństwo zgonu wykorzystywane jest w momencie, gdy w modelu nie zostanie uwzględniona druga linia leczenia.

W Tabeli 11 przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwa z badań *IMpower110* i *IMpower150*.

Tabela 11. Prawdopodobieństwo przejścia z 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP do kolejnych stadiów (*IMpower 110, IMpower150*).

Prawdopodobieństwo przejścia	<i>IMpower110</i>	<i>IMpower150</i>
Atezolizumab – PFS	0,056	0,052
Atezolizumab – zgon	0,030	0,028
Chemioterapia – PFS	0,116	0,115
Chemioterapia- zgon	0,041	0,038

Przyjęto, że pacjenci otrzymujący immunoterapię i chemioterapię, niezależnie od schematu leczenia, mają takie samo prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu atezolizumabu i chemioterapii. Jednakże w modelu dopuszczono możliwość zastosowania czterech schematów leczenia. Dlatego w modelu obliczane jest średnie ważone prawdopodobieństwo oparte na proporcji pacjentów otrzymujących zarówno immunoterapię jak i chemioterapię. Prawdopodobieństwa mogą się różnić między ramionami modelu,

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

jeśli występują różnice między udziałami poszczególnych schematów leczenia, jak również w przypadku założenia, że pacjenci stosujący atezolizumab w leczeniu uzupełniającym nie mogą otrzymać immunoterapii w leczeniu systemowym wznowy.

Obliczone prawdopodobieństwa w obu ramionach przedstawiono poniżej:

- Ważone średnie prawdopodobieństwo przejścia w ramieniu ATEZO (nie dopuszczone ponowne leczenie immunoterapią): 0,12,
- Ważone średnie prawdopodobieństwo przejścia w ramieniu ATEZO (możliwe ponowne leczenie immunoterapią): 0,07,
- Ważone średnie prawdopodobieństwo przejścia w ramieniu BSC: 0,07.

W przypadku uwzględnienia drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP, na podstawie danych z trzech kohort w badaniu *IMpower150* przyjęto, że u 79% pacjentów w stanie PFS dojdzie do progresji choroby, natomiast u reszty nastąpi zgon. Założono, że dalsze leczenie otrzyma 50% pacjentów.

#### Pacjenci nieleczeni

Pacjenci przebywają w stanie braku aktywnego leczenia pod warunkiem, że pozostają przy życiu i jedyną możliwą zmianą stanu jest zgon pacjenta. Do określenia prawdopodobieństwa zgonu konieczne jest skorzystanie z danych literaturowych, ponieważ w wynikach badania *IMpower010* nie zamieszczono danych dotyczących OS pacjentów ze wznową uogólnioną po uprzednim leczeniu wczesnego NDRP. Jako źródło danych wykorzystano publikację *Wong 2016*, w której zamieszczono dane dotyczące OS pacjentów ze wznową uogólnioną po operacji dla stadiów I-III NDRP – mediana OS u nieleczonych pacjentów wynosiła 3 miesiące.

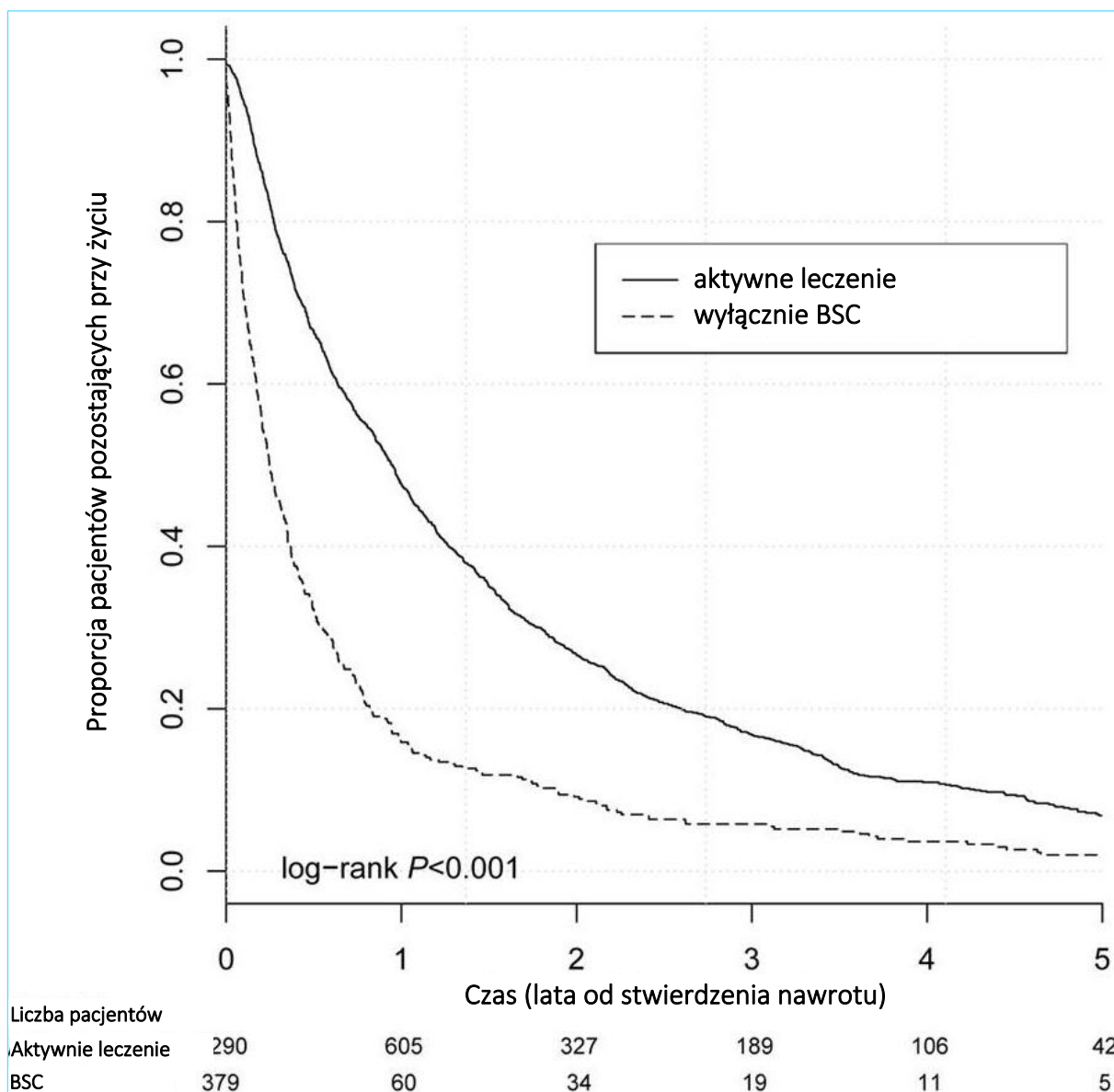
Na poniższym wykresie zobrazowano krzywe Kaplana-Meiera z publikacji *Wong 2016* dotyczące całkowitego przeżycia leczonych oraz nieleczonych pacjentów.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące całkowitego przeżycia leczonych i nieleczonych w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP (Wong 2016).



Do prezentowanych danych dopasowano wykładniczy model parametryczny.

Wyniki analizy wykorzystywane są do oszacowania miesięcznego prawdopodobieństwa przejścia z pierwszej linii leczenia do stanu zgonu. Wynosi ono 0,104 i jest wyższe od prawdopodobieństwa przejścia do pozostałych stanów. W momencie, w którym odsetek zmarłych pacjentów będzie niższy niż w populacji ogólnej uwzględniającej korektę prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku, w modelu następuje zmiana sposobu obliczania rozkładu z użyciem ostatnich statystyk (więcej informacji w Rozdziale 4.6.4).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

### 4.6.3.3 Druga linia leczenia wznowy uogólnionej

W tym stanie pacjenci mogą być leczeni lub nie otrzymywać aktywnego leczenia po progresji choroby przerzutowej, co wynika z danych literaturowych (Simeone 2019). TAE (z ang. *Therapeutic Area Expert*) określiło proporcję pacjentów otrzymujących późniejsze linie leczenia w zależności od ich skuteczności oraz sugestii leczenia pierwszej linii, co może ulegać zmianie wraz z upływem czasu. W modelu zastosowano następujący rozkład:

- Pacjenci leczeni: 50%,
- Pacjenci nieleczeni: 50%.

#### Pacjenci leczeni

Pacjenci przebywają w tym stanie, jeżeli pozostają przy życiu i jedyną możliwą zmianą stanu jest zgon. W badaniu *IMpower010* nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów po wystąpieniu wznowy przerzutowej, które są konieczne do obliczenia miesięcznego prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgonu. Z tego względu wykorzystano dane z randomizowanego badania III fazy *OAK* (publikacja główna do badania *Rittmeyer 2016*). W badaniu tym porównywano efekty leczenia atezolizumabem i docetakselem pacjentów z miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym NDRP, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny. W analizie wykorzystano dane z badania do opracowania dwóch parametrycznych modeli przeżycia odrębnie dla obu ramion badania przy założeniu wykładniczego rozkładu OS. Umożliwia to obliczenie miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w drugiej linii leczenia NDRP.

Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w drugiej linii leczenia NDRP (*OAK*).

Ramię leczenia	Prawdopodobieństwo
Atezolizumab	0,050
Chemioterapia	0,068

Przyjęto założenie, że pacjenci otrzymujący immunoterapię i chemioterapię mają różne prawdopodobieństwo przejścia w zależności od użytego leczenia, co jest uzasadnione wykazaną w licznych badaniach RCT istotną przewagą immunoterapii nad CTH w zakresie OS. Jako że schematy leczenia mogą mieć różny udział w terapii, w modelu obliczano ważone prawdopodobieństwo zależne od proporcji pacjentów otrzymujących immunoterapię i chemioterapię. W podstawowym wariacie niniejszej analizy zakładano, że pacjenci otrzymują w ramach drugiej linii leczenia systemowego wznowy wyłącznie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

chemioterapię, gdyż pacjenci którzy kwalifikują się do immunoterapii otrzymują ją już na etapie pierwszej linii leczenia. W związku z powyższym, miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w obu ramionach leczenia wynosi 0,07; podobnie jak wcześniej, w przypadku, gdy wyznaczone prawdopodobieństwo jest niższe niż umieralność w populacji ogólnej w danym wieku, w modelu przyjmowano wyższe z ww. prawdopodobieństw (tj. umieralność ogólną). Proporcja pacjentów, u których następuje zgon ulega zmianie z użyciem ostatnich statystyk.

#### Pacjenci nieleczeni

Pacjenci nie otrzymujący aktywnego leczenia przebywają w tym stanie, jeżeli pozostają przy życiu oraz jedyną możliwą zmianą stanu jest zgon. Jako że w badaniu *IMpower010* nie zamieszczono potrzebnych danych do obliczenia do obliczenia prawdopodobieństwa do stanu zgonu przyjęto, że w 2. linii leczenia zostaną uwzględnione te same dane co w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP.

#### 4.6.4 Czas przeżycia całkowitego (OS)

W przypadku, gdy prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgonu przedstawione w Rozdziale 4.6.3 są niższe od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku (patrz Załącznik 12.4), w modelu przyjmowano wyższe z ww. prawdopodobieństw. Sytuacja taka mogła występować przede wszystkim w końcowych latach horyzontu modelu, gdzie naturalna umieralność związana z wiekiem gwałtownie rośnie. Poniższy wzór przedstawia sposób prowadzenia obliczeń, gdzie A i B oznaczają prawdopodobieństwo zgonu w danym stanie zdrowia oraz prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej skorygowane o wiek.

*Prawdopodobieństwo zgonu*<sub>(stan zdrowia,status leczenia)</sub>

$$= \begin{cases} A_{(stan\ zdrowia,status\ leczenia)}, A_{(stan\ zdrowia,status\ leczenia)} \leq B_{(populacja\ ogólna)} \\ B_{(populacja\ ogólna)}, A_{(stan\ zdrowia,status\ leczenia)} > B_{(populacja\ ogólna)} \end{cases}$$

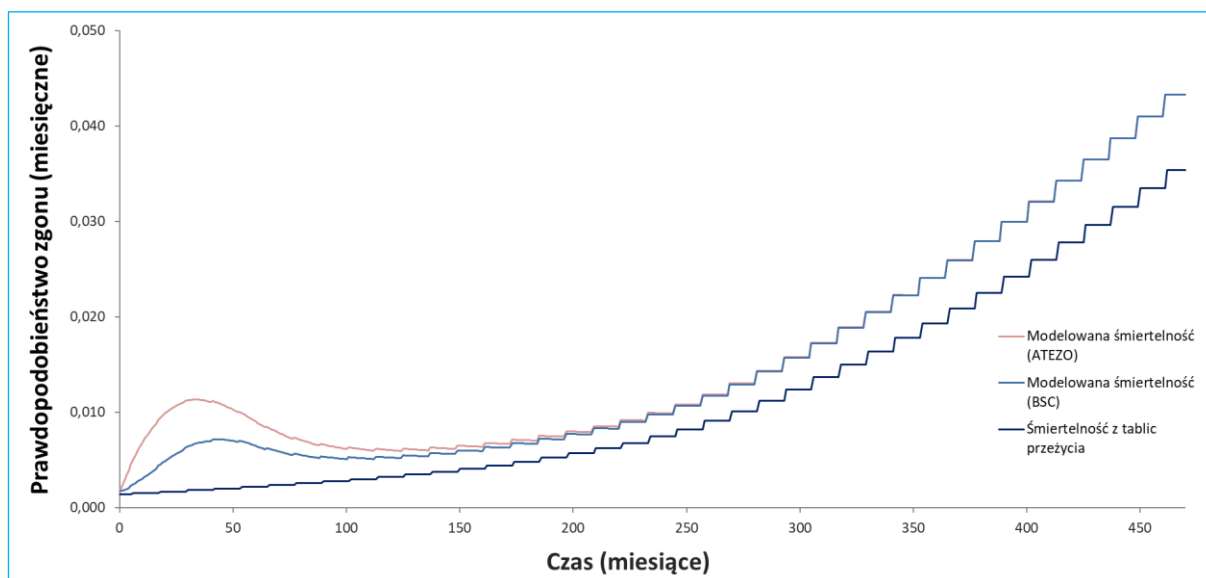
W momencie, w którym prawdopodobieństwo w pewnym cyklu będzie mniejsze lub równe prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej skorygowanego o wiek, powyższa korekta nie jest uwzględniana.

Na poniższym wykresie przedstawiono porównanie miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej skorygowanej o wiek.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

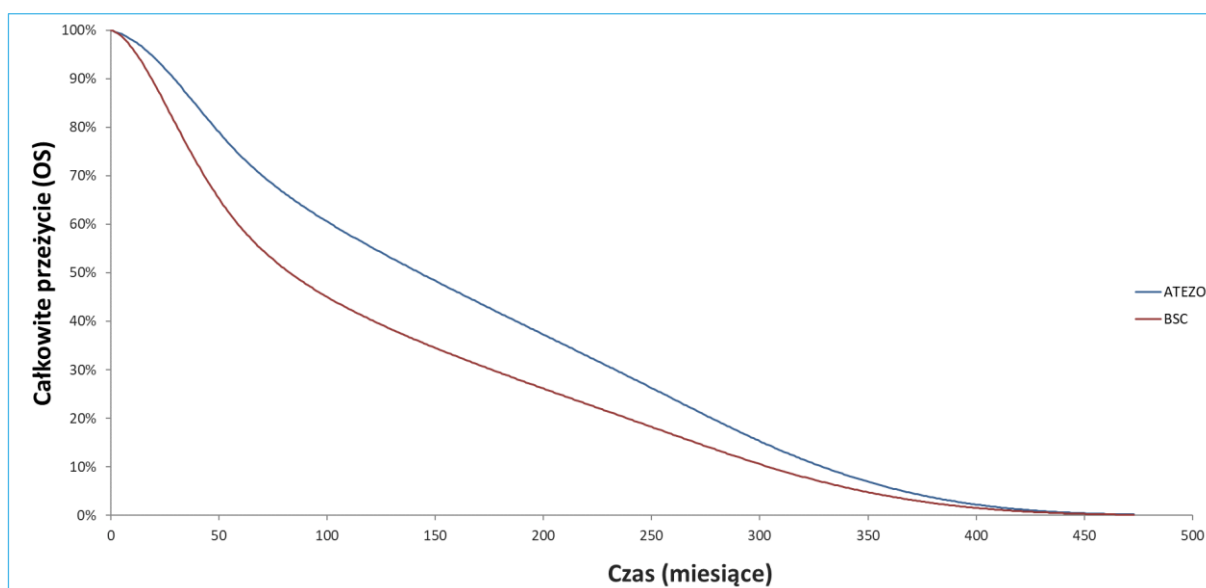
Wykres 11. Porównanie miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej skorygowanej o wiek.



Powyższy wykres pokazuje, że po uwzględnieniu powyższej korekty, prawdopodobieństwo zgonu w modelu jest zawsze wyższe niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej skorygowanej o wiek.

Wykres 12 przedstawia wpływ wyżej omawianych działań na całkowite przeżycie w obu ramionach analizy.

Wykres 12. Całkowite przeżycie w modelu w ramieniu ATEZO i BSC.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

#### 4.6.5 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs)

W analizie uwzględniono wszystkie epizody AEs raportowane w badaniu *IMpower010* w ramieniu atezolizumabu w podgrupie zgodniej z wnioskowaną populacją (PD-L1  $\geq$  50% TC, bez obecności mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*; N=104); nie uwzględniano natomiast zdarzeń niepożądanych w ramieniu BSC. Częstość poszczególnych zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq$ 50%, leczonych ATEZO (*IMpower010*)

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (N=104)	Liczba epizodów	Częstość występowania AEs
Astenia	1	1	0,96%
Zapalenie okrężnicy	1	1	0,96%
Polineuropatia demielinizacyjna	1	1	0,96%
Polekowe uszkodzenie wątroby	1	1	0,96%
Zapalenie mózgu	1	1	0,96%
Wysypka narządów płciowych	1	1	0,96%
Zaburzenia czynności wątroby	2	2	1,92%
Nadwrażliwość	1	1	0,96%
Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	1	1	0,96%
Śródmiąższowa choroba płuc	1	1	0,96%
Zapalenie opon mózgowych	1	1	0,96%
Neutropenia	1	1	0,96%
Przyłuszczyca	1	1	0,96%
Zapalenie płuc	1	1	0,96%
Gorączka	1	1	0,96%
Wysypka	1	1	0,96%
Sarkoidoza	1	1	0,96%
Trombocytopenia	1	1	0,96%

Częstość zdarzeń niepożądanych posłużyła do wyznaczenia kosztów leczenia (oraz opcjonalnie utraty użyteczności) z powodu AEs w ramieniu atezolizumabu (zob. Rozdział 4.8.4).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq$ 50% na komórkach guza

#### 4.6.6 Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, czas trwania leczenia atezolizumabem obejmuje okres 1 roku. W badaniu rejestracyjnym *IMpower010* stosowano leczenie w schemacie 1 200 mg co 3 tygodnie w 16 cyklach. W trakcie terapii u części pacjentów dalsze leczenie zostało przerwane. Na podstawie danych z badania dla podgrupy zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi (pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*) oszacowano odsetek pacjentów, u których leczenie było kontynuowane w kolejnych cyklach leczenia (patrz tabela poniżej).

Tabela 14. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach leczenia ATEZO w badaniu *IMpower010* (schemat 3-tygodniowy; podgrupa z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*).

Cykl 3-tyg.	Odsetek leczonych pacjentów
1	■
2	■
3	■
4	■
5	■
6	■
7	■
8	■
9	■
10	■
11	■
12	■
13	■
14	■
15	■
16	■

Ogółem, pełne leczenie z zastosowaniem planowanej liczby cykli otrzymało 74,0% pacjentów w podgrupie zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami do objęcia refundacją.

Zgodnie z zaakceptowanym projektem programu lekowego, leczenie atezolizumabem jest prowadzone przez okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Oznacza to, że maksymalna liczba cykli immunoterapii w programie może być wyższa niż w badaniu rejestracyjnym i wynosi max. 18 cykli leczenia w schemacie 1 200 mg/3 tyg. (w badaniu *Mpower010* – 16 cykli).

W analizie podstawowej przyjęto czas leczenia zgodnie z programem lekowym (max. 18 cykli). Ze względu na brak danych dot. odsetka leczonych powyżej 16 cykli założono konserwatywnie, że odsetek pacjentów otrzymujących pełną 1-roczną terapię będzie równy odsetkowi pacjentów którzy ukończyli pełne 16 cykli leczenia atezolizumabem w badaniu *IMpower010* (74,0%).

Wariant z założeniem czasu leczenia zgodnie z badaniem *IMpower010* (max. 16 cykli) testowano w analizie wrażliwości. Testowanie ww. wariantu w AW uznano za zasadne, gdyż rozkład czasu leczenia jest zgodny z badaniem rejestracyjnym stanowiącym źródło wyników zdrowotnych ocenianej interwencji w modelu ekonomicznym.

W wariantach analizy scenariuszy, w których uwzględniano alternatywne schematy dawkowania produktu Tecentriq (840 mg co 2 tyg. lub 1 680 mg co 4 tyg.), liczbę cykli leczenia przyjęto zgodnie z założeniem 1-roczonej terapii, tzn. 26 cykli w schemacie co 2 tyg. (łącznie 26 × 2 tyg. = 52 tyg.) i 13 cykli w schemacie co 4 tyg. (łącznie 13 × 4 tyg. = 52 tyg.), zakładając taki sam rozkład czasu leczenia jak dla schematu 3-tygodniowego (zob. Tabela 14). Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach w wariantach podstawowym (schemat 3-tyg.) i scenariuszach AW z alternatywnymi schematami dawkowania (schematy: 2- i 4-tyg) przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach leczenia (wariant podstawowy i scenariusze z alternatywnymi schematami dawkowania).

Cykl immunoterapii	Odsetek leczonych pacjentów		
	Analiza podstawowa: Schemat 1 200 mg / 3 tyg. (cykl = 3 tygodnie)	Analiza scenariuszy: Schemat 840 mg / 2 tyg. (cykl = 2 tygodnie)	Analiza scenariuszy: Schemat 1 680 mg / 4 tyg. (cykl = 4 tygodnie)
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Cykl immunoterapii	Odsetek leczonych pacjentów		
	Analiza podstawowa: Schemat 1 200 mg / 3 tyg. (cykl = 3 tygodnie)	Analiza scenariuszy: Schemat 840 mg / 2 tyg. (cykl = 2 tygodnie)	Analiza scenariuszy: Schemat 1 680 mg / 4 tyg. (cykl = 4 tygodnie)
9	■	■	■
10	■	■	■
11	■	■	■
12	■	■	■
13	■	■	■
14	■	■	■
15	■	■	■
16	■	■	■
17	■	■	■
18	■	■	■
19	■	■	■
20	■	■	■
21	■	■	■
22	■	■	■
23	■	■	■
24	■	■	■
25	■	■	■
26	■	■	■

\* odsetek leczonych przyjęto na poziomie odsetka otrzymujących 16 cykl leczenia w badaniu *IMpower010*.

## 4.7 Użyteczności stanów zdrowia

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

- Okres wolny od objawów choroby (DFS), z podziałem na:
  - Aktywne leczenie;
  - Brak leczenia;
- Wznowa miejscowa choroby, z podziałem na:
  - Aktywne leczenie;
  - Brak leczenia;
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej, z podziałem na:

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



- Aktywne leczenie;
- Brak leczenia;
- Druga linia leczenia choroby zaawansowanej, z podziałem na:
  - Aktywne leczenie;
  - Brak leczenia;
- Zgon.

## 4.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

### 4.7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzono w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

### 4.7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują również, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline (przez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, niemieckim, włoskim i angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusze EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 16. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	Populacja inna niż dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, HUI2, HUI3, SF-6D, SF-36. Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym analizy ekonomiczne).
Język	Język polski, angielski, niemiecki lub włoski	Inny niż język polski, angielski, niemiecki lub włoski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

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

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	„carcinoma, non-small-cell lung”[mesh]	65 860
#2	euroqol OR “euro qol” OR eg5d OR „eg-5d” OR “hui2” OR “hui3” OR “health utilities index” OR “short form six dimension” OR “Short Form-6 dimension” OR “sf-6d” OR “Quality of life weights” OR “SF-36” OR “36-Item Short Form Health Survey”	39 872
#3	#1 AND #2	104
<b>Data wyszukiwania: 29 sierpnia 2022.r.</b>		

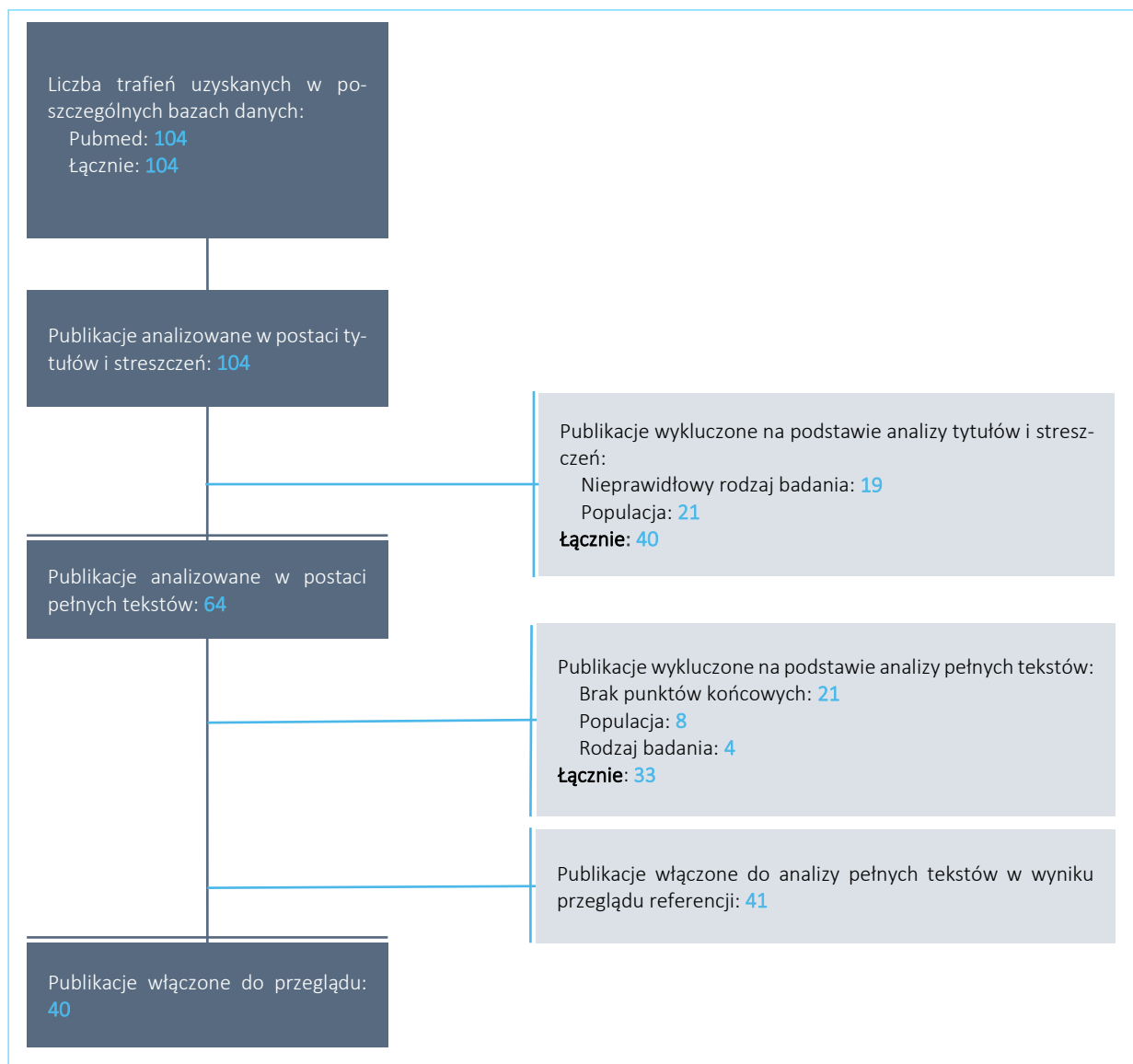
W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 104 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **64 publikacji**, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia. Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie na podstawie przeglądu referencji, w wyniku którego włączono **41 publikacji**.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów oraz artykuły włączone w wyniku wyszukiwania dodatkowego.

Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem NDRP.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **40 publikacji**. W trakcie przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne użyteczności: *Paracha 2018* dotyczący przeglądu użyteczności u pacjentów z przerzutowym NDRP oraz *Blom 2020*, w którym populację główną stanowili chorzy z rakiem płuca z wyszczególnieniem jako podgrupy chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Na podstawie odnalezionych przeglądów włączono dodatkowe publikacje do analizy.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

---

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

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

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Andreas 2018</i>	Retrospektywne badanie przekrojowe oszacowania kosztów po resekcji NDRP	Dorośli pacjenci z NDRP po całkowitej resekcji nowotworu w stadium IB-IIIA, w trakcie leczenia adjuwantowego (N = 831, Francja, Niemcy, Wielka Brytania), z wyodrębnieniem stanów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak progresji choroby (n = 238)</li> <li>• Wznowa miejscowa (n = 19)</li> <li>• Wznowa uogólniona lub choroba terminalna (n = 32)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Stan DF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,72 (95% CI: 0,68-0,75)</li> <li>▪ Niemcy: 0,71</li> <li>▪ Francja: 0,73</li> </ul> <p><b>Wznowa miejscowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,62 (95% CI: 0,51-0,74)</li> <li>▪ Niemcy: 0,58</li> <li>▪ Francja: 0,66</li> </ul> <p><b>Wznowa uogólniona lub choroba terminalna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,67 (95% CI: 0,55-0,78)</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,59</li> <li>▪ Francja i Niemcy: 0,73</li> </ul>
<i>Bradbury 2008</i>	Analiza kosztów-użyteczności leczenia erlotynibem pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP, wcześniej leczeni chemioterapią (N = 64)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie erlotynibem: 0,772</li> <li>▪ Placebo: 0,754</li> </ul>
<i>Chen 2010</i>	Ocena użyteczności stanów zdrowia odpowiednich dla chorych na zaawansowanego NDRP przez respondentów z populacji ogólnej	Chorzy z zaawansowanym NDRP	SG	<p><b>2. linia leczenia docetaksel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w trakcie leczenia: 0,45</li> <li>▪ po leczeniu; 0,57</li> </ul> <p><b>2. linia leczenia pemetreksed:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w trakcie leczenia: 0,54</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> <li>po leczeniu: 0,59</li> </ul>
<i>Chevalier 2013</i>	Analiza danych z wielonarodowego badania LUCEOR2 oceny HRQoL i wartości użyteczności chorych z NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (N = 258, Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>po leczeniu: 0,59</li> </ul> <p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. linia leczenia: 0,690 (SD: 0,258)</li> <li>2. linia leczenia: 0,697 (SD: 0,221)</li> <li>3. i 4. linia leczenia: 0,609 (SD: 0,324)</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. linia leczenia: 0,608 (SD: 0,237)</li> <li>2. linia leczenia: 0,550 (SD: 0,353)</li> <li>3. linia leczenia: 0,418 (SD: 0,399)</li> </ul>
<i>Chouaid 2013</i>	Prospektywne, wielonarodowe kwestionariuszowe badanie przekrojowe jakości życia chorych na zaawansowanego NDRP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	<p>Chorzy na zaawansowanego (IIIB/IV) NDRP (N = 319, Belgia, Francja, Włochy, Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Kanada, Australia i Turcja):</p> <p><b>w trakcie terapii 1. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby (n = 111)</li> <li>po progresji (n = 26)</li> </ul> <p><b>w trakcie terapii 2. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby (n = 47)</li> <li>po progresji (n = 17)</li> </ul> <p><b>ogółem wszystkie linie leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji (n=182)</li> <li>po progresji (n=64)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Użyteczności z modelu regresji</p> <p><b>1. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,77</li> <li>progresja choroby: 0,73 (SE: 0,04; p = 0,4067)</li> </ul> <p><b>2. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,80 (SE: 0,04; p = 0,4697)</li> <li>progresja choroby: 0,66 (SE: 0,08, p = 0,1836)</li> </ul> <p><b>3/4. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,67 (SE: 0,06, p = 0,0920)</li> <li>progresja choroby: 0,51 (SE: 0,08, p = 0,0022)</li> </ul>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Dansk 2016</i>	Przegląd wartości użyteczności przyjmowanych w analizach NICE z badań klinicznych i opracowań (ang. <i>non-trial</i> ) dla NDRP	Stany zdrowia na podstawie wszystkich zidentyfikowanych źródeł dla stanów wolnego od progresji choroby i progresji choroby w NDRP (Wielka Brytania)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia z badań: 0,750 (0,627-0,815)</li> <li>Średnia z opracowań: 0,653 (0,620-0,653)</li> <li>Mediana: 0,706 (0,620-0,815)</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia z badań: 0,599 (0,550-0,688)</li> <li>Średnia z badań: 0,473 (0,470-0,530)</li> <li>Mediana: 0,565 (0,470-0,688)</li> </ul>
<i>Doyle 2008</i>	Badanie mające na celu ocenę stanu zdrowia chorych na NDRP przez populację ogólną	Stany zdrowia chorych na zaawansowanego, przerzutowego NDRP (N = 101, Wielka Brytania)	SG, EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie: 0,712</li> <li>Stabilna choroba: 0,626</li> <li>Stabilna choroba z kaszlem: 0,580</li> <li>Stabilna choroba z dusznością: 0,576</li> <li>Stabilna choroba z bólem: 0,557</li> <li>Stabilna choroba z kaszlem, dusznością i bólem: 0,461</li> </ul>
<i>Galetta 2011</i>	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy porównujące terapię cisplatyna+pemetreksed i karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP (badanie <i>ERACLE</i> )	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, preferowany rak niepłaskonabłonkowy (Włochy): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetreksed (n = 49)</li> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab (n = 49)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetreksed: 0,857</li> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab: 0,72</li> </ul>
<i>Galetta 2015</i>	Ocena różnicy jakości życia między pacjentami leczonymi cisplatyną+pemetreksedem i	Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym npNDRP, w stadium IIIB/IV (N = 118, Włochy):	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetreksed: 0,719 (95% CI: 0,656-0,782)</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumabem z powodu zaawansowanego npNDRP (III faza randomizowanego badania ERACLE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetreksed (n = 60)</li> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab (n = 58)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab: 0,661 (95% CI: 0,582-0,740)</li> </ul>
Gridelli 2012	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy (PARAMOUNT) oceny terapii pemetreksedem vs placebo po wcześniejszym leczeniu indukującym pemetreksed+cisplatyna pacjentów z zaawansowanym npNDRP	<p>Pacjenci z npNDRP w stadium IIIB/IV, nie otrzymujący wcześniejszego leczenia systematycznego chemioterapią, otrzymujący leczenie indukujące cisplatyna+pemetreksed (N = 539, Australia, Belgia, Kanada, Francja, Finlandia, Niemcy, Grecja, Indie, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed (n = 359)</li> <li>Ramię placebo (n = 180)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Ramię pemetreksed:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość podstawowa, cykl 0: 0,760</li> <li>Cykl 1: 0,770</li> <li>Cykl 6: 0,780</li> </ul> <p><b>Ramię placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość podstawowa, cykl 0: 0,790</li> <li>Cykl 1: 0,780</li> <li>Cykl 6: 0,800</li> </ul>
Grutters 2010	Badanie kwestionariuszowe jakości życia chorych na NDRP	<p>Chorzy na NDRP (N = 260, Holandia) z wyszczególnieniem podgrup względem stanu zaawansowania choroby oraz przyjmowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Po resekcji (n = 111)</li> <li>Po radioterapii i chemioterapii (n = 63)</li> <li>Po resekcji i chemioterapii (n = 26)</li> <li>Po radioterapii (n = 18)</li> <li>Po resekcji, radioterapii i chemioterapii (n = 19)</li> <li>Po resekcji i radioterapii (n = 6)</li> <li>Po chemioterapii (n = 2)</li> <li>Brak nawrotu (n = 177)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po resekcji: 0,77 (SD: 0,25)</li> <li>Po radioterapii i chemioterapii: 0,69 (SD: 0,31)</li> <li>Po resekcji i chemioterapii: 0,81 (SD: 0,24)</li> <li>Po radioterapii: 0,62 (SD: 0,24)</li> <li>Po resekcji, radioterapii i chemioterapii: 0,72 (SD: 0,22)</li> <li>Po resekcji i radioterapii: 0,86 (SD: 0,12)</li> <li>Po chemioterapii: 1,00,</li> <li>Brak nawrotu: 0,76 (SD: 0,24)</li> <li>Po nawrocie: 0,61 (SD: 0,37)</li> <li>W stadium II: 0,74 (SD: 0,22)</li> <li>W stadium III: 0,70 (SD: 0,29)</li> </ul>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po nawrocie (n = 34)</li> <li>▪ W stadium II (n = 39)</li> <li>▪ W stadium III (n = 99)</li> <li>▪ W stadium IV (n = 2)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W stadium IV: 0,86 (SD: 0,19)</li> </ul>
<i>Ha 2018</i>	Badanie przekrojowe oszacowania prognozy opłacalności uzyskania QALY wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV (N = 400, Wietnam)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia użyteczność: 0,66 (SD: 0,26)</li> <li>▪ Mediana użyteczności: 0,73 (IQR: 0,60-0,80)</li> </ul>
<i>Hirsh 2013</i>	Analiza danych z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania <i>LUX-Lung 1</i> oceniającego symptomy i wpływ na jakość życia pacjentów z zaawansowanym NDRP wcześniej leczonych erlotynibem lub gefitynibem	Pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, u których wystąpiła progresja po chemioterapii (N = 585, 15 krajów z Ameryki Północnej, Europy i Azji)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyjściowo: 0,727</li> <li>▪ Średnia użyteczność w ramieniu afatynibu: 0,71</li> <li>▪ Średnia użyteczność w ramieniu placebo: 0,67</li> </ul>
<i>Huang 2017</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii pembrolizumabem vs docetakselem w leczeniu PD-L1-pozytywnego zaawansowanego NDRP (badanie <i>KEYNOTE-010</i> )	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (USA) u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu systemowym związkami platyny, z wyszczególnieniem stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan PF (n = 549)</li> <li>▪ Stan PF, bez AEs w stopniu 3+ (n = 500)</li> <li>▪ Stan PD (n = 273)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,761 (95% CI: 0,751-0,771)</li> <li>▪ Bez AEs w stopniu 3+: 0,770 (95% CI: 0,760-0,781)</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,687 (95% CI: 0,664-0,710)</li> </ul>
<i>Huang 2019</i>	Analiza Q-Twist (ang. <i>Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or</i>	Badanie <i>KEYNOTE-024</i> : chorzy z przerzutowym NDRP, PD-L1 $\geq 50\%$ , bez mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i> (USA):	EQ-5D-3L	<b>Badanie <i>KEYNOTE-024</i>:</b>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	<i>Toxicity of treatment</i> ) badań KEYNOTE-010(KN010) i KEYNOTE-024(KN024) porównujących monoterapię pembrolizumabem i chemioterapię opartą na platynie (KN024) oraz chemioterapię docetakselem w leczeniu zaawansowanego NDRP z dodatnią ekspresją PD-L1 na komórkach guza	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas z AEs w stopniu 3+ po randomizacji, przed progresją choroby (n = 104)</li> <li>▪ Czas od randomizacji do progresji choroby bez AEs w stopniu 3+ (n = 224)</li> <li>▪ Czas od progresji choroby do zgonu (n = 178)</li> </ul> Badanie KEYNOTE-010: chorzy z zaawansowanym NDRP, z progresją po przynajmniej dwóch cyklach chemioterapii dubletem platyny, PD-L1 $\geq 1\%$ (USA): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas z AEs w stopniu 3+ po randomizacji, przed progresją choroby (n = 128)</li> <li>▪ Czas od randomizacji do progresji choroby bez AEs w stopniu 3+ (n = 496)</li> <li>▪ Czas od progresji choroby do zgonu (n = 235)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas z AEs w stopniu 3+ po randomizacji, przed progresją choroby: 0,727 (95% CI: 0,700-755)</li> <li>▪ Czas od randomizacji do progresji choroby bez AEs w stopniu 3+: 0,803 (95% CI: 0,789-0,816)</li> <li>▪ Czas od progresji choroby do zgonu: 0,716 (95% CI: 0,690-0,742)</li> </ul> <b>Badanie KEYNOTE-010:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas z AEs w stopniu 3+ po randomizacji, przed progresją choroby: 0,710 (95% CI: 0,679-740)</li> <li>▪ Czas od randomizacji do progresji choroby bez AEs w stopniu 3+: 0,775 (95% CI: 0,765-0,785)</li> <li>▪ Czas od progresji choroby do zgonu: 0,688 (95% CI: 0,663-0,712)</li> </ul>
<i>Iyer 2013</i>	Wieloośrodkowe badanie przekrojowe oceny wpływu choroby na jakość życia u chorych na zaawansowanego NDRP	Chorzy na NDRP w stadium IIIB/IV z Francji (N = 613) i z Niemiec (N = 600)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I linia leczenia: 0,63 (SD: 0,31)</li> <li>▪ II linia leczenia: 0,53 (SD: 0,38)</li> </ul>
<i>Jang 2010</i>	Badanie konwersji QoL z EORTC QLQ-C30 na wartości użyteczności	Chorzy na NDRP (N = 172, Kanada) z wyszczególnieniem podgrup względem stanu zaawansowania choroby oraz przyjmowanej terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W stadium II (n = 16)</li> <li>▪ W stadium III (n = 36)</li> <li>▪ W stadium IV (n = 86)</li> </ul> <b>Leczenie chemioterapią:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejscowo zaawansowani (n = 14)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II: 0,78 (SD: 0,23)</li> <li>▪ Stadium III: 0,73 (SD: 0,23)</li> <li>▪ Stadium IV: 0,75 (SD: 0,25)</li> </ul> <b>Leczenie chemioterapią:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejscowo zaawansowani: 0,78 (SD: 0,17)</li> <li>▪ Nawrót: 0,69 (SD: 0,25)</li> <li>▪ Brak nawrotu: 0,76 (SD: 0,04)</li> <li>▪ Brak nawrotu, po chemioterapii: 0,76 (SD: 0,21)</li> </ul>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nawrót (n = 24)</li> <li>Brak nawrotu (n = 9)</li> <li>Brak nawrotu po chemioterapii (n = 27)</li> </ul> <p><b>Brak chemioterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nawrót (n = 33)</li> <li>Brak nawrotu (n = 34)</li> </ul>		<p><b>Brak chemioterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak nawrotu: 0,77 (SD: 0,22)</li> <li>Nawrót: 0,75 (SD: 0,20)</li> </ul>
<i>Jeppesen 2018</i>	Randomizowane badanie pilotowe oceny poprawy jakości życia poprzez zastosowanie kompleksowej oceny geriatrycznej przed radioterapią stereotaktyczną	<p>Pacjenci z rozpoznaniem NDRP z cechami T1-2-N0M0 (wg klasyfikacji TNM) niedopuszczeni do leczenia chirurgicznego z powodu przeciwwskazań (N = 51, Dania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani ocenie geriatrycznej (n = 22)</li> <li>Pacjenci niepoddawani ocenie geriatrycznej (n = 25)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani ocenie geriatrycznej: 0,77</li> <li>Pacjenci niepoddawani ocenie geriatrycznej: 0,71</li> </ul>
<i>Khan 2016</i>	Prospektywne badanie porównujące wartości użyteczności uzyskane z kwestionariuszy EQ-5D-5L, EQ-5D-3L oraz EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z NDRP	Pacjenci z NDRP leczeni z powodu nowotworu, obserwowani przez 12 miesięcy (N = 100, UK)	EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	<p><b>EQ-5D-5L</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość obserwowana: 0,572</li> </ul> <p><b>EQ-5D-3L</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość obserwowana: 0,515</li> </ul>
<i>Lal 2015</i>	Prospektywne, jednoramienne badanie II fazy oceny wykonalności dostarczenia do domu pemetreksedu pacjentom z zaawansowanym npNDRP	Dorośli pacjenci z npNDRP w stadium IIIB/IV, brak progresji po 4 cyklach leczenia dubletem platyny (UK, Szwecja)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość podstawowa: 0,722</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Manser 2006	Prospektywne badanie obserwacyjne właściwości psychometrycznych u pacjentów z rakiem płuca	Pacjenci chorzy na NDRP (n = 90) oraz DRP (n = 2) (Australia) z wyszczególnieniem możliwości wykonania operacji oraz stadium: <ul style="list-style-type: none"> <li>Operowalni (n = 49)</li> <li>Nieoperowalni (n = 42)</li> <li>Stadium II (n = 15)</li> <li>Stadium III (n = 22)</li> <li>Stadium IV (n = 23)</li> </ul>	AQOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operowalni: 0,67 (IQR: 0,35-0,87)</li> <li>Nieoperowalni: 0,66 (IQR: 0,52-0,82)</li> <li>Stadium II: 0,60 (IQR: 0,24-0,80)</li> <li>Stadium III: 0,67 (IQR: 0,52-0,87)</li> <li>Stadium IV: 0,68 (IQR: 0,54-0,82)</li> </ul>
Marine 2020	Analiza kosztów-efektywności terapii atezolizumabem vs docetakselem i niwolumabem w drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP, w oparciu o badanie III fazy OAK	Chorzy na zaawansowanego NDRP (N = 1 262, Francja)	EQ-5D	<b>Badanie OAK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak progresji: 0,704 (SD: 0,310)</li> <li>Progresja: 0,701 (SD: 0,301)</li> </ul>
Meregaglia 2019	Opracowanie i walidacja algorytmu obliczania EQ-5d-5L z FAACT (ang. <i>Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy</i> ), FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness TherapyFatigue</i> ) i FACT-G (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> ) u pacjentów z NDRP z kacheksją (wieloośrodkowe, randmomi-zowane, podwójnie zaślepione,	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium III/IV i kacheksją (utrata masy ciała w przeciągu 6 miesięcy $\geq 5\%$ lub BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) (N = 96, Polska, Węgry)	EQ-5D	<b>Taryfa UK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci: 0,766 (SD: 0,19)</li> <li>Próba badawcza: 0,746 (SD: 0,20)</li> <li>Próba walidacyjna: 0,841 (SD: 0,13)</li> </ul> <b>Taryfa UK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci: 0,702 (SD: 0,23)</li> <li>Próba badawcza: 0,678 (SD: 0,25)</li> <li>Próba walidacyjna: 0,792 (SD: 0,15)</li> </ul>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	kontrolowane placebo badania <i>Romana 1, Romana 2)</i>			
<i>Nafees 2008</i>	Ocena stanu zdrowia chorych na przerzutowego NDRP na podstawie opinii ekspertów	Stany zdrowia chorych z przerzutowym NDRP, ocenione na podstawie opisu stanów zdrowia pacjentek z rakiem piersi oraz opinii onkologów i pielęgniarek onkologicznych (Wielka Brytania)	SG	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie: 0,673</li> <li>▪ Stabilna choroba: 0,653</li> <li>▪ Progresja: 0,473</li> </ul>
<i>Nafees 2017</i>	Ocena stanu zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP przez populację ogólną	Stany zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP (Australia, Chiny, Francja, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania)	SG, EQ-5D	<p><b>Odpowiedź na leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globalne: 0,773</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,883</li> <li>▪ Francja: 0,854</li> <li>▪ Chiny: 0,815</li> <li>▪ Korea Południowa: 0,684</li> <li>▪ Taiwan: 0,500</li> <li>▪ Australia: 0,787</li> </ul> <p><b>Stabilna choroba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globalne: 0,754</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,840</li> <li>▪ Francja: 0,814</li> <li>▪ Chiny: 0,804</li> <li>▪ Korea Południowa: 0,786</li> <li>▪ Taiwan: 0,536</li> <li>▪ Australia: 0,754</li> </ul> <p><b>Progresja:</b></p>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Globalne: 0,095</li> <li>Wielka Brytania: 0,166</li> <li>Francja: 0,031</li> <li>Chiny: 0,321</li> <li>Korea Południowa: 0,066</li> <li>Taiwan: 0,106</li> <li>Australia: 0,050</li> </ul>
<i>Naik 2016</i>	Badanie przekrojowe pacjentów z nowotworem w 1 ośrodku	<p>Pacjenci z rakiem płuca leczeni ambulatoryjnie (N = 149, Kanada), z podziałem ze względu na zaawansowanie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba lokalna lub regionalnie zaawansowana (n = 89)</li> <li>Choroba przerzutowa (n = 60)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba lokalna lub regionalnie zaawansowana: 0,78 (SE: 0,02)</li> <li>Choroba przerzutowa: 0,77 (SE: 0,03)</li> </ul>
<i>Novello 2015</i>	Analiza danych z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania LUME-Lung 1 badającego terapię nintedanibem w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP	Pacjenci z nawrotowym NDRP w stadium III/IV, wcześniej leczeni chemioterapią (N = 1 314, 27 krajów z Ameryki, Europy i Azji)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak leczenia: 0,72</li> <li>Ramię nintedanib + docetaksel (koniec leczenia): 0,61</li> <li>Ramię placebo+docetaksel (koniec leczenia): 0,62</li> </ul>
<i>Polyzoi 2022</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii niwolumabem z ipilimumabem i dwoma cyklami chemii dubletem platyny vs chemioterapia dubletem platyny w	Dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP lub w IV stadium zaawansowania, z dodatnią ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% (USA)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię niwolumab+ipilimumab: 0,797 (SE: 0,008; 95% CI: 0,781-0,813)</li> <li>Ramię chemioterapii: 0,772 (SE: 0,008; 95% CI: 0,756-0,788)</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq$ 50% na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	pierwszej linii leczenia IV stadium lub nawrotowego NDRP			<p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię niwolumab+ipilimumab: 0,738 (SE: 0,010; 95% CI: 0,719-0,757)</li> <li>Ramię chemioterapii: 0,696 (SE: 0,010; 95% CI: 0,677-0,716)</li> </ul>
<i>Reck 2015</i>	Ocena stanu zdrowia pacjentów z badania III fazy (Check-Mate 017) stosowania terapii niwolumabem vs docetakselom w 2. linii leczenia zaawansowanego pNDRP	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP (USA, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Chile, Meksyk, Peru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię niwolumabu (n = 135)</li> <li>Ramię docetakselu (n = 137)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię niwolumabu: 0,683 (SD: 0,208)</li> <li>Ramię docetakselu: 0,663 (SD: 0,284)</li> </ul>
<i>Rui 2022</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii sintulimab+chemioterapia vs karmelizumab+chemioterapia w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (badanie <i>Camel</i> )	Chorzy z npNDRP w stadium IIIB/IV, niekwalifikujący się do chirurgicznego leczenia radyklanego lub radioterapii, z wykluczonymi mutacjami <i>EGFR/ALK</i> , nie leczeni z powodu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (Chiny)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stan PF: 0,75</li> <li>Stan PP: 0,59</li> </ul>
<i>Schuette 2012</i>	Prospektywne, nieinterwencyjne wieloośrodkowe badanie IV fazy leczenia drugiej linii NDRP w stadium IIIa/b lub IV monoterapią pemetreksedem, leczeni wcześniej chemioterapią	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIA/B lub IV, po przejściu jednego cyklu chemioterapii (N = 521, Niemcy, Austria)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 linia leczenia pemetreksedem wstępnie: 0,66 (SD: 0,256)</li> <li>Drugi cykl pemetreksedu (po 6 tygodniach): 0,64 (SD: 0,214)</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Shen 2018</i>	Badanie kwestionariuszowe mierzące wartości użyteczności pacjentów z Chin z zaawansowanym NDRP	<p>Chorzy na zaawansowanego NDRP (N = 232, Szanghaj) z podziałem na stadium zaawansowania choroby, linię leczenia oraz przyjmowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III (n = 55)</li> <li>▪ Stadium IV (n = 173)</li> <li>▪ Otrzymujący chemioterapię (n = 152)</li> <li>▪ Otrzymujący leczenie celowane (n = 65)</li> <li>▪ Otrzymujący terapię mieszaną (n = 15)</li> <li>▪ Pierwsza linia leczenia (n = 132)</li> <li>▪ Druga linia leczenia (n = 53)</li> <li>▪ Trzecia i kolejne linie leczenia (n = 30)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III: 0,886 (SD: 0,090)</li> <li>▪ Stadium IV: 0,791 (SD: 0,177)</li> <li>▪ Otrzymujący chemioterapię: 0,838 (SD: 0,144)</li> <li>▪ Otrzymujący leczenie celowane: 0,787 (SD: 0,186)</li> <li>▪ Otrzymujący terapię mieszaną: 0,678 (SD: 0,195)</li> <li>▪ 1. linia leczenia: 0,856 (SD: 0,135)</li> <li>▪ 2. linia leczenia: 0,768 (SD: 0,173)</li> <li>▪ 3. i kolejne linie leczenia: 0,703 (SD: 0,198)</li> </ul>
<i>Tabberer 2006</i>	Badanie przekrojowe oceny korelacji zaawansowania choroby, wykorzystanego leczenia i jakości życia pacjentów z rakiem płuca	Pacjenci z NDRP (N = 154, Wielka Brytania)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan schyłku życia: 0,15</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie: 0,49</li> <li>▪ Progresja choroby: 0,22</li> </ul> <p><b>Stabilna choroba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,46</li> <li>▪ Leczenie dożylnie: 0,43</li> <li>▪ Leczenie doustnie: 0,45</li> </ul>
<i>Tramontano 2015</i>	Badanie przeglądowe oceny jakości życia pacjentów z rakiem płuca	<p>Pacjenci z rakiem płuca (N = 2 396, pacjenci z NDRP, którzy uzupełnili EQ-5D = 84,52%, SF-6D = 84,44%, USA), z wyodrębnieniem stadium zaawansowania choroby i otrzymanego leczenia:</p> <p><b>EQ-5D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II (n = 232)</li> </ul>	EQ-5D, SF-6D	<p><b>Średnie wartości wg EQ-5D:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II: 0,77 (SD: 0,17)</li> <li>▪ Stadium III: 0,77 (SD: 0,18)</li> <li>▪ Stadium IV: 0,76 (SD: 0,19)</li> <li>▪ Po chemioterapii: 0,79 (SD: 0,19)</li> <li>▪ Po radioterapii: 0,75 (SD: 0,19)</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III (n = 649)</li> <li>▪ Stadium IV (n = 628)</li> <li>▪ Po chemioterapii (n = 360)</li> <li>▪ Po radioterapii (n = 126)</li> <li>▪ Po chemioradioterapii (n = 679)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii (n = 271)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii (n = 63)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii (n = 76)</li> <li>▪ Brak leczenia (n = 127)</li> </ul> <p><b>SF-6D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II (n = 230)</li> <li>▪ Stadium III (n = 638)</li> <li>▪ Stadium IV (n = 612)</li> <li>▪ Po chemioterapii (n = 350)</li> <li>▪ Po radioterapii (n = 121)</li> <li>▪ Po chemioradioterapii (n = 669)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii (n = 264)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii (n = 60)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii (n = 206)</li> <li>▪ Brak leczenia (n = 124)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po chemioradioterapii: 0,77 (SD: 0,18)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii: 0,79 (SD: 0,16)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii: 0,72 (SD: 0,20)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii: 0,76 (SD: 0,19)</li> <li>▪ Brak leczenia: 0,79 (SD: 0,17)</li> </ul> <p><b>Średnie wartości wg SF-6D:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II: 0,68 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Stadium III: 0,67 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Stadium IV: 0,66 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Po chemioterapii: 0,68 (SD: 0,14)</li> <li>▪ Po radioterapii: 0,67 (SD: 0,12)</li> <li>▪ Po chemioradioterapii: 0,66 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii: 0,67 (SD: 0,12)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii: 0,69 (SD: 0,15)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii: 0,65 (SD: 0,14)</li> <li>▪ Brak leczenia: 0,70 (SD: 0,13)</li> </ul>
<i>Trippoli 2001</i>	Badanie przekrojowe pacjentów z NDRP mające na celu ocenę jakości życia	<p>Pacjenci z NDRP (N = 95, Włochy) z wyodrębnieniem przyjmowanej terapii oraz zaawansowania choroby:</p> <p><b>Rodzaj leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resekcja (n = 26)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Rodzaj leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resekcja: 0,56 (SD: 0,27)</li> <li>▪ Chemioterapia: 0,59 (SD: 0,32)</li> <li>▪ Radioterapia: 0,53 (SD: 0,30)</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia (n = 79)</li> <li>Radioterapia (n = 21)</li> </ul> <p><b>Obecność przerzutów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak (n = 32)</li> <li>Obecne (n = 59)</li> </ul>		<p><b>Obecność przerzutów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak: 0,68 (SD: 0,24)</li> <li>Obecne: 0,53 (SD: 0,36)</li> </ul>
<i>van den Hout 2006</i>	Analiza kosztów-użyteczności porównania krótkiego i długiego kursu paliatywnej radioterapii u pacjentów z NDRP	<p>Pacjenci z histologicznym potwierdzeniem NDRP w stadium IIIA/B lub IV, nie otrzymujący wcześniej lub niekwalifikujący się do chemioterapii, nieotrzymujący wcześniej radioterapii klatki piersiowej, ECOG <math>\geq 2</math> (N = 303, Holandia), z wyróżnieniem schematu radioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 cykli po 3 GY (n = 148)</li> <li>2 cykle po 8 GY (n = 149)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 cykli po 3 GY (średnia wartość): 0,62 (SD: 0,35)</li> <li>2 cykle po 8 GY (średnia wartość): 0,52 (SD: 0,35)</li> </ul>
<i>Wood 2019</i>	Ocena wpływu zaawansowanego NDRP na życie pacjentów i ich opiekunów	Pełnoletni pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, otrzymujący leczenie z powodu zaawansowanego NDRP (N = 1 030, Francja, Niemcy, Włochy)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia użyteczność: 0,67 (SD: 0,31)</li> </ul>
<i>Yalçın Balçık 2016</i>	Analiza kosztów-efektywności leczenia pemetreksedem i gemcytabiną zaawansowanego NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (N = 66, Turcja)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed+cisplatyna: 0,815</li> <li>Ramię gemcytabina+cisplatyna: 0,707</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed+cisplatyna: 0,638</li> <li>Ramię gemcytabina+cisplatyna: 0,631</li> </ul>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Yang 2014	Badanie prospektywne pacjentów z NDRP mające na celu ocenę jakości życia	<p>Pacjenci z NDRP, z wyodrębnieniem operowalnych i nieoperowalnych pacjentów (N = 1 652, Tajwan):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Operowalni (n = 275)</li> <li>Nieoperowalni (n = 243)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operowalni w III stadium, ECOG 0-1**: 0,83 (SD: 0,17)</li> <li>Nieoperowalni w III stadium, ECOG 0-1: 0,73 (SD: 0,25)</li> <li>Nieoperowalni w IV stadium, ECOG 0-1: 0,75 (SD: 0,22)</li> </ul>
Yang 2019	Prospektywne badanie kwestionariuszowe pacjentów z rakiem płuca mające na celu ocenę jakości życia	<p>Pacjenci z rakiem płuca (N = 1 715, Tajwan) z podziałem na typ, stadium zaawansowania oraz linię leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pNDRP stadium I-IIIa (n = 114)</li> <li>pNDRP stadium IIIB/IV (n = 112)</li> <li>npNDRP stadium I-IIIa (n = 610)</li> <li>npNDRP stadium IIIB/IV (n = 797)</li> <li>I linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 242)</li> <li>I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 231)</li> <li>II linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 151)</li> <li>II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 77)</li> <li>III linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 139)</li> <li>III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 116)</li> </ul>	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>pNDRP stadium I-IIIa: 0,88 (SE: 0,02)</li> <li>pNDRP stadium IIIB/IV: 0,84 (SE: 0,03)</li> <li>npNDRP stadium I-IIIa: 0,90 (SE: 0,01)</li> <li>npNDRP stadium IIIB/IV: 0,85 (SE: 0,01)</li> </ul> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia do 3 miesięcy*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>II linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,81 (SE:0,02)</li> <li>II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,89 (SE:0,01)</li> <li>III linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,81 (SE: 0,02)</li> <li>III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,77 (SE: 0,02)</li> </ul> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia od 3 do 6 miesięcy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,88 (SE:0,01)</li> </ul>

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,90 (SE: 0,02)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,84 (SE: 0,02)</li> </ul> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia powyżej 6 miesięcy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,88 (SE: 0,02)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,85 (SE: 0,02)</li> </ul>

\*chemioterapia w modelu obejmuje 4 cykle chemioterapii co 3 tygodnie

\*\*kryterium w proponowanym programie lekowym ECOG 0-1

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w różnych stadiach zaawansowania, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D, SF-6D, AQOL i SG charakteryzują się umiarkowaną zgodnością z rozważanym problemem zdrowotnym. Głównym problemem jest fakt, że populacja pacjentów w badaniach była co najwyżej częściowo zgodna z populacją docelową analizy, natomiast znacząca część wyznaczonych użyteczności dotyczyła zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Część spośród odnalezionych zestawów użyteczności rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

#### 4.7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS zaczerpnięto z badania *Jang 2010*. Populacja łączna badania jest szersza od rozważanego stanu zdrowotnego, ponieważ obejmuje wszystkich pacjentów z NDRP, jednakże uwzględniono w niej odrębnie stan bez nawrotu choroby w trakcie oraz po leczeniu chemioterapią, a także prezentowane wartości są bardziej konserwatywne stosunku do pozostałych odnalezionych publikacji. Dla wznowy miejscowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto z publikacji *Chouaid 2013*. Populacja w badaniu obejmuje jedynie pacjentów w stadium IIIB/IV, jednakże pacjentów poddawano leczeniu z intencją wyleczenia z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP oraz otrzymywali wcześniej 1.-4. linię farmakoterapii lub najlepszą opiekę wspomagającą i byli w trakcie farmakoterapii lub objęci najlepszą opieką wspomagającą. Wartości użyteczności dla pacjentów otrzymujących pierwszą oraz drugą linię leczenia z powodu wznowy uogólnionej zostały zaczerpnięte z niepublikowanych danych od wnioskodawcy z badania *IMpower110*. Badanie to dotyczyło monoterapii atezolizumabem w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP, nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej z ekspresją genu PD-L1  $\geq 1\%$  na komórkach rakowych. Dla stanów braku leczenia oraz leczenia paliatywnego w stadiach wznowy miejscowej i wznów ogólnych przyjęto wartości użyteczności przedstawione w publikacji *van den Hout 2006*. W badaniu porównywano długi oraz krótki kurs radioterapii w leczeniu paliatywnym pacjentów z NDRP. Pacjenci włączani do badania przebywali w stadium III/IV oraz ich sprawność wg kryterium ECOG była większa bądź równa 2, a także nie klasyfikowali się do chemioterapii. Populacja w badaniu jest szersza od rozważanej, ponieważ nie wykonywano badań molekularnych na obecność mutacji *EGFR/ALK/ROS1*, jednakże nie odnaleziono bardziej adekwatnego źródła informacji dla opisywanego stanu.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
DFS w trakcie leczenia	0,765	<i>Jang 2010</i>
DFS bez leczenia	0,765	<i>Jang 2010</i>
Wznowa miejscowa – leczenie radykalne	0,730	<i>Chouaid 2013</i>
Wznowa miejscowa – leczenie paliatywne/brak leczenia	0,620	<i>van den Hout 2006</i>
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie	■	<i>IMpower110, dane od wnioskodawcy</i>
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	<i>van den Hout 2006</i>
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie	■	<i>IMpower110, dane od wnioskodawcy</i>
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	<i>van den Hout 2006</i>

Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W analizie uwzględniono również wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 20).

Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej (*Golicki 2021*).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
35-44 lat	0,969	0,966
45-54 lat	0,947	0,924
55-64 lat	0,890	0,908
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

Użyteczności z populacji ogólnej naliczono w przypadkach, gdy użyteczności stanów zdrowotnych miały wyższą wartość od użyteczności w populacji ogólnej. Opisana korekta wynika z racjonalnego założenia, że średnia jakość życia osób z populacji ogólnej nie powinna być niższa jakości życia pacjentów z NDRP. Użyteczności na poziomie populacji ogólnej zakładano również dla odsetka pacjentów „wyleczonych”, tj. chorych ze stanu DFS, u których nie występuje dalsze ryzyko wznowy (zob. Rozdział 4.6.2), przy czym użyteczności te skorygowano o mnożnik 0,95, będący ilorazem użyteczności wyznaczonej w badaniu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

*Grutters 2010* (0,74) i użyteczności w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w przedziale wiekowym 65-74 (0,78).

## 4.8 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane z leczeniem uzupełniającym
  - Koszty porównywanych interwencji (atezolizumab, BSC),
  - Koszty podania atezolizumabu,
  - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
  - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie wolnym od choroby),
- Koszty leczenia wznowy niedrobnokomórkowego raka płuca
  - Koszty leczenia wznowy miejscowej
  - Koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej)
  - Koszty opieki terminalnej.

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

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

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 marca 2023 r. (*MZ 20/02/2023*),
- Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. (*DGL 01/03/2023*),
- Uchwała rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (*UR NFZ 19/2022*),

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 65/2022*) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT 07/2022*) w analizie uwzględniono cztery warianty rozliczania punktów dla świadczeń

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

opieki zdrowotnej w 2022 r., co przedstawiono w poniższej tabeli, przy czym w wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT.

Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r.

Kategoria świadczeń	Średnia cena pkt w 2022r. (bez współczynnika korygującego)	Średnia cena pkt w 2022r. (ze współczynnikiem korygującym)	Wariant I AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście	Wariant II AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście
SZP- programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,03 zł	1,13 zł	1,31 zł	1,35 zł
SZP- wartości hospitalizacji do grup JGP	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP- katalog produktów odrębnych	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP- katalog produktów do sumowania	1,12 zł	1,25 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP- katalog radioterapii	1,03 zł	1,11 zł	1,26 zł	1,29 zł
AOS- wizyty ambulatoryjne (np. W11, W12)	1,18 zł	1,25 zł	1,45 zł	1,54 zł
AOS- ASDK- diagnostyka obrazowa (badania med. nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,03 zł	1,12 zł	1,27 zł	1,34 zł

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

#### 4.8.1 Koszty ocenianej interwencji (w fazie leczenia uzupełniającego)

Ceny jednostkowe produktu Tecentriq (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5.

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

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Tabela 22. Cena jednostkowa produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu adjuwantowym niezaawansowanego NDRP (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).

Wariant RSS	Tecentriq 1 200 mg	Tecentriq 840 mg
Z uwzględnieniem RSS	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	████████	████████

Produkt leczniczy Tecentriq, zgodnie z *ChPL* Tecentriq i wnioskowanym programem lekowym, może być podawany w trzech alternatywnych schematach:

- 840 mg co 2 tygodnie,
- 1 200 mg co 3 tygodnie,
- 1 680 mg co 4 tygodnie.

Dawki 840 oraz 1 680 mg realizowane są fiołkami zawierającymi 840 mg atezolizumabu, natomiast na potrzeby dawki 1 200 mg wykorzystywane są fiołki 20 ml o zawartości atezolizumabu 1 200 mg.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto dawkowanie 1 200 mg co 3 tygodnie, tj. schemat zgodny z badaniem rejestracyjnym *IMpower010*. Pozostałe alternatywne schematy dawkowania ATEZO testowano w ramach analizy scenariuszy. Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowane dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki leku. Zgodnie z *ChPL Tecentriq*, w przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się na przyjęcie kolejnej dawki. Zakładając, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki preparatu, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowane dawkowanie wydaje się wystarczające do uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi ograniczenia analizy. Ponadto, uwzględnienie w analizie kosztów dawki planowej można uznać za podejście konserwatywne, prowadzące do maksymalnego oszacowania kosztów ocenianej interwencji.

#### 4.8.2 Koszty podania atezolizumabu

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Produkt leczniczy Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym, w związku z czym w

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

analizie założono, że w każdym dniu podania atezolizumabu rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (zał. 1 do NFZ/119/2022/DGL). Wycenę jednostkową świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1k do NFZ 31/2023/DGL)</b>				
5.08.07.0000001	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,35 zł	657,07 zł

Koszt świadczenia naliczono jednokrotnie w każdym cyklu stosowania atezolizumabu (co 3 tyg. w analizie podstawowej), zgodnie z rozkładem przedstawionym w Rozdziale 4.6.6 (Tabela 14).

### 4.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od choroby (DFS)

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia atezolizumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu (Załącznik 12.2), monitorowanie leczenia będzie wymagać wykonania badań nie częściej niż co 3 tygodnie, w związku z czym nie doliczono kosztów dodatkowych wizyt monitorujących zakładając, że zlecenie badań może być rozliczone w ramach hospitalizacji związanych z podaniem leku, naliczanych oddzielnie w modelu (zob. Rozdział 4.8.2.). Uwzględniono natomiast zryczałtowany koszt badań diagnostycznych w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2) jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (zał. B.6 do MZ 20/02/2023). W związku z tym kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca”, tj. 5 144,37 zł (zob. Tabela 24).

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 24. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 1l do NFZ 31/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (wartość punktowa)	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. 1l do NFZ 31/2023/DGL)</b>				
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca	3 927	1,35 zł	5 301,45 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, w przypadku terapii których długość nie może przekraczać jednego roku, ryczałt za diagnostykę jest rozliczany jednorazowo w wysokości rocznego ryczałtu (w modelu koszt ten naliczono w pierwszym cyklu modelu).

W ramieniu atezolizumabu doliczono ponadto koszt badań molekularnych (które są rozliczane poza ryczałtem za diagnostykę w programie), wymaganych – zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego – do wykluczenia mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1. Zgodnie z zasadami finansowania badań genetycznych i molekularnych w chorobach onkologicznych (*INNOWO 2020*) przyjęto, że ocena genów EGFR, ALK i ROS1 może być rozliczona łącznie poprzez produkt „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” z katalogu świadczeń do sumowania (zał. 1c do NFZ 21/2023/DSOZ). Wycenę punktową i monetarną świadczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 25. Wycena diagnostyki genetycznej (zał. 1c do NFZ 21/2023/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. 1l do NFZ 31/2023/DGL)</b>				
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1,59 zł	2 063,82 zł

Koszt badań molekularnych w wysokości 2 063,82 zł naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu w ramieniu ocenianej interwencji.

Badanie ekspresji PD-L1 nie jest obecnie refundowane przez NFZ w ramach oddzielnego świadczenia, w związku z czym przyjęto, że koszt ww. badania jest wliczony w ryczałt za diagnostykę w programie.

W oszacowaniach kosztów monitorowania choroby po zakończeniu leczenia atezolizumabem oraz w ramieniu BSC nie uwzględniono kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgnarskich, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 12/2023/DSOZ). Świadczenie W12 obejmuje również możliwość rozliczenia badania radiologicznego klatki piersiowej i EKG podczas wizyty u lekarza specjalisty. Badania obrazowe są rozliczane oddzielnie w ramach katalogu ASDK – koszt tomografii komputerowej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000071 „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”, natomiast koszt obrazowania metodą rezonansu magnetycznego na poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000079 „MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym” (zob. Tabela 26).

Tabela 26. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem NDRP po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (Załącznik 1 do NFZ 171/2022/DSOZ)</b>				
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415	1,34 zł	556,10 zł
5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746	1,34 zł	999,64 zł
<b>Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Załącznik 1 do NFZ 12/2023/DSOZ)</b>				
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,54 zł	115,50 zł

W modelu uwzględniono wykonanie u części pacjentów badania bronchoskopii i torakoskopii. Koszty wymienionych badań oszacowano na podstawie liczby hospitalizacji z przypisanej grupy JGP ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl), dane za rok 2020). Oszacowanie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z monitorowaniem NDRP ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)).

Badanie	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
Bronchoskopia	D05 Bronchoskopia	4 356	948,60	1,59 zł	1 508,27 zł
Torakoscopia	D03 Duże zabiegi klatki piersiowej	5 057	9 831,78		15 632,53 zł

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Zgodnie z założeniem modelu globalnego założono wykonywanie badania TK co 6 miesięcy w pierwszych trzech latach i co 12 miesięcy w kolejnych dwóch latach (po 5 latach nie jest wymagane monitorowanie). Kalkulację miesięcznego kosztu TK przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Miesięczny koszt badań TK po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC.

Badanie	Lata	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
Tomografia komputerowa	1-3	2 (co 6 mies.)	0,17	92,68 zł
	4-5	1 (co 12 mies.)	0,08	46,34 zł

Wielkość zużycia pozostałych zasobów w przeliczeniu na rok, oraz kalkulację miesięcznego kosztu monitorowania w okresie wolnym od choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC.

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	1,00	0,08	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	2,00	0,17	19,25 zł
Porada lekarza POZ	2,00	0,17	0,00 zł **
Liczba osobodni hospitalizacji	4,18	0,35	228,88 zł ***
Bronchoskopia	0,43	0,04	54,05 zł
Torakoskopia	0,28	0,02	364,76 zł
Badanie MRI	0,50	0,04	41,65 zł
Łącznie	-	-	708,59 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitałowej

\*\*\* koszt osobodni hospitalizacji przyjęto upraszczająco na poziomie wyceny świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (657,07 zł)

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii adjuwantowej, przez okres maksymalnie 5 lat (po tym okresie pacjenci przebywający w stanie DFS uznani są za wyleczonych).

#### 4.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia atezolizumabem

Koszty zdarzeń niepożądanych w stanie DFS oszacowano w oparciu o częstości zdarzeń 3.-4. stopnia raportowanych w badaniu *IMpower010*, przedstawionych w Rozdziale 4.6.5. Koszt hospitalizacji obliczono przypisując każdemu z wyszczególnionych AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Koszt AEs, dla których przypisano więcej niż jedną grupę JGP obliczono stosując średnią ważoną z uwzględnieniem liczby hospitalizacji w danej grupie (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2020 rok). Dla zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, o wycenie 44 pkt × 1,54 zł = 67,76 zł).

W poniższej tabeli przedstawiono rozkład występowania zdarzeń niepożądanych wraz z kosztami ich leczenia.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% (IMpower010, *statystyki.nfz.gov.pl*)

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania AEs	Wycena świadczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło
Astenia	0,96%	67,76 zł	0,65 zł	Zał. 1 do NFZ 12/2023/DSOZ
Zapalenie okrężnicy	0,96%	4 023,19 zł	38,68 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Polineuropatia demielinizacyjna	0,96%	4 208,11 zł	40,46 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Polekowe uszkodzenie wątroby	0,96%	6 517,86 zł	62,67 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Zapalenie mózgu	0,96%	11 370,61 zł	109,33 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Wysypka narządów płciowych	0,96%	1 983,13 zł	19,07 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Zaburzenia czynności wątroby	1,92%	107,74 zł	2,07 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Nadwrażliwość	0,96%	2 007,96 zł	19,31 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	0,96%	5 394,19 zł	51,87 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Śródmiąższowa choroba płuc	0,96%	8 750,90 zł	84,14 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Zapalenie opon mózgowych	0,96%	11 370,61 zł	109,33 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Neutropenia	0,96%	2 890,66 zł	28,25 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Przyluszczyca	0,96%	1 983,13 zł	19,07 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)
Zapalenie płuc	0,96%	4 308,40 zł	41,88 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2020 r.)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania AEs	Wycena świadczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło
Gorączka	0,96%	67,76 zł	0,65 zł	Zał. 1 do NFZ 12/2023/DSOZ
Wysypka	0,96%	67,76 zł	0,65 zł	Zał. 1 do NFZ 12/2023/DSOZ
Sarkoidoza	0,96%	8 750,90 zł	84,14 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2020 r.)
Trombocytopenia	0,96%	5 745,43 zł	55,24 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2020 r.)

Łączny koszt leczenia AEs w trakcie leczenia ATEZO, obliczony jako suma iloczynów częstości i kosztu jednostkowego poszczególnych zdarzeń, wyniósł 767,49 zł. Koszt ten naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

#### 4.8.5 Koszty leczenia wznowy miejscowej NDRP

Zgodnie z założeniem omówionym w rozdziale 4.6.3.1, w analizie kosztów przyjęto, że 80% pacjentów ze wznową miejscową jest leczonych radykalnie (z intencją wyleczenia), a 20% - paliatywnie.

U chorych z nawrotem choroby wyłącznie miejscowym lub regionalnym zalecane jest skojarzenie radioterapii z chemioterapią (Krzakowski 2022). W modelu przyjęto wykonanie 4 cykli chemioterapii w schemacie cisplatyna + winorelbina, zarówno u leczonych radykalnie jak i paliatywnie, natomiast radioterapię uwzględniono wyłącznie w przypadku leczenia radykalnego (80% leczonych). Pełen kurs radioterapii podzielono na 33 cykle (frakcje), gdzie dawka całkowita wynosiła 66 GY. Schematy dawkowania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 31. Schematy dawkowania chemioterapii (leczenie radykalne / paliatywne) i radioterapii (leczenie radykalne) w leczeniu wznowy miejscowej lub regionalnej.

Schemat leczenia	Długość leczenia	Schemat dawkowania	Źródło
Cisplatyna + winorelbina	4 cykle 21-dniowe	Cisplatyna – 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (cykle 1-4) Winorelbina- 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (cykle 1-4)	Krzakowski 2022
Radioterapia	6,6 tyg. (33 frakcje / 5 frakcji/tydz.)	2,00 GY na frakcje (5 frakcji na tydzień)	

Koszty leków stosowanych w chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2022 r. Ceny jednostkowe zestawiono w poniższej tabeli.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)** w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 32. Ceny jednostkowa substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Substancja czynna	Cena za 1 mg	Źródło
Cisplatyna	0,4887 zł	DGL 01/03/2023
Winorelbina	2,0610 zł	

W analizie założono podanie chemioterapii w warunkach hospitalizacji jednodniowej, rozliczanej w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Jako że obie substancje czynne podawane są w tym samym dniu cyklu, przyjęto jednorazowe rozliczenie kosztów podania leków w chemioterapii dla obu leków. Dodatkowo na każdy cykl terapii doliczono (proporcjonalnie do długości cyklu) świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. W tabeli poniżej przedstawiono wyceny uwzględnionych świadczeń.

Tabela 33. Świadczenia związane z podaniem i monitorowaniem skuteczności chemioterapii (NFZ 44/2022/DGL, NFZ 17/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog świadczeń podstawowych (zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL)</b>				
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,35 zł	526,50 zł
<b>Katalog świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL)</b>				
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4 / miesiąc	1,35 zł	365,04 zł / miesiąc

Koszt przeprowadzenia jednej frakcji radioterapii obliczono na podstawie świadczenia 5.07.01.0000023 „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)”, a także 5.52.01.0001504 „Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż.” Koszt wykonania jednej frakcji radioterapii oszacowano na 1 197,60 zł, tj. sumę osobodnia hospitalizacji (745,71 zł) i kosztu pełnego kursu RTH podzielonego przez liczbę frakcji (14 912,40 zł / 33).

Tabela 34. Świadczenia związane z radioterapią i oceną skuteczności chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog radioterapii (zał. 1d do NFZ 01/2022/DSOZ)</b>				
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	1,29 zł	14 912,40 zł / pełny kurs RTH

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog produktów odrębnych (zał. 2 do NFZ 21/2023/DSOZ)</b>				
5.52.01.0001504	Hospitalizacja do chemioradioterapii > 18 r.ż.	469	1,59 zł	745,71 zł
<b>Katalog świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL)</b>				
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,35 zł	365,04 zł

W modelu uwzględniono również koszt monitorowania leczenia za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej co 3 miesiące (wyłącznie u pacjentów leczonych radykalnie; zob. Tabela 35) oraz koszty pozostałych świadczeń, niezależnie od intencji leczenia (Tabela 36), w oparciu o założone zużycie zasobów i wyceny jednostkowe świadczeń przedstawione w Rozdziale 4.8.3 (Tabela 26).

Tabela 35. Miesięczny koszt badań TK we wznowie miejscowej (leczenie radykalne).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
Tomografia komputerowa	4 (co 3 mies.)	0,33	185,37 zł

Tabela 36. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP we wznowie miejscowej (leczenie radykalne / paliatywne).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
EKG	1,04	0,09	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	7,00	0,58	67,38 zł
Porada lekarza POZ	4,00	0,33	0,00 zł **
łącznie	-	-	67,38 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

#### 4.8.6 Koszty pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej NDRP

W przypadku wystąpienia przerzutów odległych, u pacjentów podejmowane jest – o ile to możliwe – leczenie systemowe zaawansowanego NDRP. Zgodnie z założeniem opisanym w Rozdziale 4.6.3.2, 77% pacjentów u których wystąpi wznowa uogólniona otrzymuje aktywne leczenie; temu odsetkowi chorych naliczono koszty immuno- lub chemioterapii. Schematy leczenia wybrano w oparciu o wytyczne *Krzakowski 2022* oraz zakres refundacji leków w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” i katalogu chemioterapii. Zgodnie z programem

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

lekowym, w pierwszej linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  oraz wykluczonymi mutacjami *EGFR/ALK/ROS1* możliwe jest zastosowanie immunoterapii (obecnie refundowane w programie B.6: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab) u pacjentów w stopniu sprawności 0-1 wg skali ECOG. Na podstawie publikacji *Cortellini 2018* i *Barni 2015* oszacowano, że po wznowie uogólnionej 84,5% pacjentów spełnia kryterium dotyczące sprawności ECOG 0-1, co jednocześnie przyjęto jako odsetek pacjentów, u których można zastosować immunoterapię. Alternatywnym leczeniem w 1. linii jest chemioterapia zawierająca cisplatynę (koszt cisplatyny zob. Tabela 32) w skojarzeniu z pemetreksedem lub docetakselem. Wytyczne *Krzakowski 2022* zalecają zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie również w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, jednakże wybrane schematy zastosowano u pacjentów w badaniu *IMpower010* oraz wybór schematu leczenia chemioterapią ma marginalne znaczenie dla wyników analizy. Przyjęto, że chemioterapię będą otrzymywali pacjenci, u których niemożliwe jest zastosowanie immunoterapii i oba schematy leczenia będą stosowane u jednakowego odsetka pacjentów (po 7,75%). Zgodnie z założeniem modelu globalnego wprowadzono również ograniczenie stosowania immunoterapii w przypadku, gdy wznowa nastąpiła wcześniej niż 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia atezolizumabem (ramię ATEZO). W takim przypadku ponowne zastosowanie immunoterapii uznaje się za niezasadne (gdyż immunoterapia na wcześniejszym etapie choroby okazała się niewystarczająco skuteczna), z tego względu przyjęto, że po 50% pacjentów otrzymuje jeden z dwóch schematów chemioterapii, natomiast pacjenci z późniejszą wznową (>12 mies. od rozpoczęcia leczenia ATEZO) mogą otrzymać ponowną immunoterapię (w odsetku takim jak przyjęto dla ramienia BSC, tj. 84,5%). W świetle braku możliwości zastosowania ponownej immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka płuca w programie B.6 (*MZ 20/02/2023*), przyjęte założenie można uznać za konserwatywne, a fakt, że w obecnie obowiązującym programie lekowym nie znajduje się zapis wykluczający możliwość zastosowania immunoterapii pierwszej linii u chorych z wczesną wznową po uprzedniej terapii, wynika wyłącznie z braku obecności w programie immunoterapii w leczeniu wczesnego raka płuca. Należy oczekiwać, że po ewentualnym wprowadzeniu wnioskowanej technologii w proponowanym wskazaniu, kryteria wyłączenia z leczenia pierwszej linii immunoterapii zaawansowanego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 zostaną rozszerzone co najmniej o pacjentów z wznową do 12 miesięcy od rozpoczęcia immunoterapii adjuwantowej.

Ze względu na krótką obecność atezolizumabu i cemiplimabu w programie lekowym we wskazaniu monoterapii 1 linii zaawansowanego NDRP (objęcie refundacją od 1 stycznia 2023 r.), nie są aktualnie dostępne dane refundacyjne NFZ dla tych leków. W związku z powyższym, prognozę udziałów poszczególnych rodzajów immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab) w wariancie podstawowym

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

określono w oparciu o opinię ekspercką prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawioną na potrzeby analizy weryfikacyjnej dla leku Libtayo (cemiplimab; *AOTMiT OT.4231.38.2022*). Zgodnie z opinią eksperta, przyszły udział pembrolizumabu w rynku immunoterapii założono na poziomie 70%, natomiast pozostałe 30% (które ekspert przyjął jako udział cemiplimabu w scenariuszu dostępności pembrolizumabu i cemiplimabu bez uwzględnienia atezolizumabu) podzielono równomiernie pomiędzy oba nowe schematy (cemiplimab i atezolizumab), co jest uzasadnione ich zbliżonym kosztem, skutecznością oraz jednakową datą objęcia refundacją.

Udziały stosowania przyjętych schematów leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Udział schematów leczenia w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP.

Schemat leczenia	Ramię ATEZO – wznowa <12 mies. od rozpoczęcia leczenia	Ramię ATEZO – wznowa >12 mies. od rozpoczęcia leczenia	Ramię BSC	Źródło
Immunoterapia	0% <sup>a)</sup>	84,5% <sup>b)</sup> w tym: pembrolizumab: 70% cemiplimab: 15% atezolizumab: 15%	84,5% <sup>b)</sup> w tym: pembrolizumab: 70% cemiplimab: 15% atezolizumab: 15%	a) Założenie własne b) Średnia ważona <i>Corbellini 2018</i> i <i>Barni 2015</i>
Cisplatyna + pemetrekseid	50%	7,75%	7,75%	Założenie własne
Cisplatyna + docetaksel	50%	7,75%	7,75%	Założenie własne

Cenę efektywną (jednostkową) pembrolizumabu wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg pembrolizumabu w pierwszej połowie 2022 roku (*DGL 02/09/2022*, *UR NFZ 19/2022*). Ze względu na brak danych dotyczących wartości refundacji leków w podziale na wskazania kliniczne, oszacowanie przeprowadzono dla łącznej populacji leczonych pembrolizumabem w programach lekowych B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie ceny efektywnej pembrolizumabu.

Tabela 38. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu.

	Koszt	Źródło
kwota refundacji	178 762 650,43 zł	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 2022 r. ( <i>DGL 02/09/2022</i> )

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

	Koszt	Źródło
liczba zrefundowanych mg pembrolizumabu	2 576 811	Leczenie szpitalne- programy lekowe – jednostki rozliczeniowe. Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. (UR NFZ 19/2022)
średnia cena efektywna / mg	69,3736 zł	Iloraz powyższych wartości

Cenę jednostkową cemiplimabu zaczerpnięto z danych przetargowych z 2023 r. odnalezionych w portalu Platforma Zakupowa Open Nexus. W świetle braku danych refundacyjnych NFZ dot. cemiplimabu, cenę przetargową uznano za najlepsze przybliżenie ceny efektywnej (odnaleziona cena przetargowa jest o 46% niższa od obowiązującego limitu finansowania).

Koszty leków stosowanych w chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2022 r. Ceny jednostkowe zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia NDRP.

Substancja czynna	Cena za 1 mg	Źródło
Pembrolizumab	69,3736 zł	DGL 02/09/2022; UR NFZ 19/2022
Cemiplimab	29,9808 zł	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/707845">https://platformazakupowa.pl/transakcja/707845</a>
Atezolizumab	8,3292 zł	Zgodnie z obowiązującym RSS dla produktu Tecentriq
Cisplatyna	0,4887 zł	DGL 01/03/2023
Docetaksel	0,7878 zł	DGL 01/03/2023
Pemetreksed	0,4199 zł	DGL 01/03/2023

Schematy dawkowania leków przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Schematy dawkowania leków w 2. linii leczenia NDRP.

Substancja czynna	Schemat dawkowania	Źródło
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tygodnie	Program lekowy B.6
Cemiplimab	350 mg i.v. co 3 tygodnie	Program lekowy B.6
Atezolizumab	1 200 mg i.v. co 3 tygodnie	Program lekowy B.6
Cisplatyna + pemetreksed	80 i 500 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	Krzakowski 2022
Cisplatyna + docetaksel	80 i 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	Krzakowski 2022

W analizie założono podanie immunoterapii i chemioterapii w warunkach hospitalizacji jednodniowej, rozliczanej w ramach świadczeń: „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

programu” (immunoterapia; zob. Tabela 23) i „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (CTH; zob. Tabela 33).

Ponadto, do kosztów terapii pembrolizumabem, cemiplimabem i atezolizumabem doliczono koszt ryzałtu diagnostycznego w programie lekowym (zob. Tabela 24) w przeliczeniu na miesięczny okres rozliczeniowy (428,70 zł), a do każdego cyklu CTH doliczono (proporcjonalnie do długości cyklu) świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zob. Tabela 33).

W modelu uwzględniono również koszt monitorowania leczenia za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej co 3 miesiące (zob. Tabela 41) oraz koszty pozostałych świadczeń (Tabela 42), w oparciu o założone zużycie zasobów i wyceny jednostkowe świadczeń przedstawione w Rozdziale 4.8.3 (Tabela 26).

Tabela 41. Miesięczny koszt badań TK we wznowie uogólnionej (1 linia leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
Tomografia komputerowa	4 (co 3 mies.)	0,33	185,37 zł

Tabela 42. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej (1 linia leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	6,79	0,57	0,00 zł *
EKG	1,04	0,09	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	9,61	0,80	92,50 zł
Porada lekarza POZ	12,00	1,00	0,00 zł **
Łącznie	-	-	92,50 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

W modelu uwzględniono ponadto stały miesięczny koszt zdarzeń niepożądanych w okresie aktywnego leczenia wznowy, oszacowany na 16,67 zł na podstawie raportu *AE Tecentriq 2021* dotyczącego zastosowania atezolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

#### 4.8.7 Koszty drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej NDRP

W modelu odrębnie uwzględniono drugą linię leczenia zaawansowanego NDRP. Zgodnie z założeniem opisanym w Rozdziale 4.6.3.3, kolejną linię leczenia otrzymuje 50% pacjentów po progresji na etapie terapii pierwszego rzutu. W Polsce w leczeniu NDRP z brakiem mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji w

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

genach *ALK* i *ROS1* zgodnie z programem lekowym (zał. B.6. *MZ 20/02/2023*) możliwe jest zastosowanie immunoterapii niwolumabem i atezolizumabem oraz chemioterapii w postaci monoterapii docetakselem i pemetreksedem zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Krzakowski 2022*). Schematy dawkowania leków zalecane w leczeniu drugiej linii zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Schematy dawkowania leków w 2. linii leczenia NDRP.

Substancja czynna	Schemat dawkowania	Źródło
Atezolizumab	1 200 mg i.v. co 3 tygodnie	<i>ChPL Tecentriq</i>
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie	<i>Krzakowski 2022</i>
Niwolumab	240 mg i.v. co 2 tygodnie	<i>ChPL Opdivo</i>
Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie	<i>Krzakowski 2022</i>

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci kwalifikujący się do immunoterapii otrzymują ją już na etapie pierwszej linii (pembrolizumab / cemiplimab / atezolizumab w monoterapii, zob. Rozdział 4.8.6), z tego względu leczenie drugiej linii zaawansowanego NDRP będzie realizowane z wykorzystaniem standardowej chemioterapii (monoterapia docetakselem lub pemetreksedem; założono arbitralnie 50% każdego ze schematów). Założenie to jest zgodne z zapisami programu B.6, zgodnie z którymi wskazanie leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia (*MZ 20/02/2023*).

Średnie ceny miligramy substancji czynnych w 2022 r., zaczerpnięte z komunikatu *DGL 01/03/2023*, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii 2. linii leczenia NDRP.

Substancja czynna	Cena za 1 mg	Źródło
Docetaksel	0,7878 zł	<i>DGL 01/03/2023</i>
Pemetreksed	0,4199 zł	<i>DGL 01/03/2023</i>

Poza kosztami substancji czynnych, w analizie uwzględniono koszty podania CTH w warunkach hospitalizacji jednodniowej, rozliczanej w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (zob. Tabela 33), oraz koszty monitorowania leczenia (świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”; zob. Tabela 33).

W modelu uwzględniono również koszty monitorowania choroby, naliczane zarówno w przypadku aktywnego leczenia jak i pacjentów nieleczonych (Tabela 45).

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 45. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej (2 linia leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	6,50	0,54	0,00 zł *
EKG	0,88	0,07	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	7,91	0,66	76,13 zł
Porada lekarza POZ	26,09	2,17	0,00 zł **
łącznie	-	-	76,13 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitałowej

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano założenie, że pacjenci, którzy nie otrzymali immunoterapii w pierwszej linii leczenia (15,5%, zob. Rozdział 4.8.6), będą leczeni niwolumabem w leczeniu drugiego rzutu choroby zaawansowanej. Koszt jednostkowy niwolumabu na potrzeby ww. scenariusza obliczono na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg substancji czynnej w pierwszej połowie 2022 roku (36,7387 zł / mg; DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022).

#### 4.8.8 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentów zgon z powodu choroby poprzedzony jest intensywną opieką paliatywną. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla atezolizumabu we wskazaniu leczenia drobnokomórkowego raka płuca (AE Tecentriq 2018). Koszt przyjęty w tej analizie wyniósł 6 398,28 zł na jednego pacjenta (koszt wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów klinicznych) i pochodził pierwotnie z analizy AE Opdivo 2015. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2021 (114,4%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na  $6\,398,28\text{ zł} \times 114,4\% = 7\,319,76\text{ zł}$ . Koszt ten naliczono jednorazowo, w momencie przejścia pacjentów do stanu „zgon”.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 5 Walidacja modelu

### 5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w Rozdziale 12.3.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8 (str. 119).



## 5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wskazaniu adjuwantowego leczenia wczesnego NDRP (Rozdział 3, str. 23). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10).

## 5.3 Walidacja zewnętrzna

### 5.3.1 Porównanie wyników OS uzyskanych w modelu oraz badaniu *IMpower010*

W modelu ekonomicznym nie wykorzystano wyników przeżycia całkowitego (OS) z badania *IMpower010*, w szczególności zaktualizowanych wyników OS z datą odcięcia 18 kwietnia 2022 r. (*Wakelee 2022*), co jest zgodne z praktyką modelowania przebiegu wczesnych nowotworów, tj. wyznaczenia czasu przeżycia pacjentów w oparciu o krzywą przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz krzywe dalszego przeżycia po wystąpieniu nawrotu (wznowy). Innymi słowy, rozkład czasu przeżycia całkowitego otrzymany w modelu jest wypadkową wielu pochodzących z różnych źródeł parametrów klinicznych – rozkładu krzywej DFS, udziału wznów miejscowych, uogólnionych i zgonów w liczbie zdarzeń DFS, struktury leczenia wznowy (z intencją wyleczenia / paliatywnie w przypadku wznowy miejscowej oraz struktury pierwszej i drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej) oraz krzywych OS na poszczególnych etapach leczenia wznowy.

Wykorzystanie bezpośrednio wyników OS z badania RCT w modelach dla wczesnych nowotworów nie jest standardowo praktykowane, gdyż:

- wymagałoby dojrzałych danych przeżycia całkowitego, co w praktyce nie jest często osiągalne w horyzoncie badań klinicznych z uwagi na długi oczekiwany czas przeżycia chorych z wczesnymi nowotworami (stąd badania rejestracyjne na tym etapie choroby nakierowane są na ocenę wiarygodnych surogatów przeżycia, np. DFS); w badaniu *IMpower010*, najnowsze dane OS z datą odcięcia 18 kwietnia 2022 r. były nadal niedojrzałe: w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia, a zgon zaobserwowano u 45 z 209 (21,5%) pacjentów z podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy. Niemniej jednak, co warte odnotowania, pomimo względnie krótkiego *follow-*

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

up oraz umiarkowanej liczebności podgrupy, u chorych w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC, z wykluczeniem mutacji EGFR/ALK wykazano istotne statystycznie, przeszło 50% zmniejszenie ryzyka zgonu w wyniku leczenia atezolizumabem (HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78); Wakelee 2022);

- wiązałyby się z koniecznością znacznej przebudowy struktury modelu, np. zastosowania trójstanowego modelu progresji choroby, analogicznego jak w modelowaniu zaawansowanych nowotworów. W takim modelu, wyniki dotyczące przeżycia pacjentów byłyby niezależne od przyjętej w modelu ścieżki leczenia wznowy, co – biorąc pod uwagę znacząco różne wyniki leczenia immunoterapią i konwencjonalną chemioterapią zaawansowanego NDRP – byłoby istotnym ograniczeniem modelu; ponadto ze względu na silną korelację między DFS i OS wymagane byłoby jednocześnie dopasowanie obu krzywych, co byłoby utrudnione przy braku dostępu do indywidualnych danych przeżycia pacjentów;
- wyniki OS w badaniu klinicznym są w pewnej mierze zależne od rodzaju leczenia wznowy zastosowanego w badaniu RCT; w sytuacji, gdy niektóre nowoczesne terapie stosowane w badaniu nie byłyby dostępne w rzeczywistej praktyce, czas przeżycia po wystąpieniu wznowy i w konsekwencji średni czas przeżycia pacjentów w modelu byłoby najprawdopodobniej niższe od raportowanych w badaniu.

W związku z powyższym, zastosowane podejście polegające na modelowaniu przebiegu choroby w oparciu o wyniki DFS, bez wykorzystania bezpośrednio krzywych OS z badania rejestracyjnego, należy uznać za racjonalne i nie stanowi ograniczenia analizy. Niemniej jednak uznano za zasadne przeprowadzenie walidacji projekcji OS, porównując odsetki 3- i 5-letnich przeżyć całkowitych uzyskanych w modelu, z rzeczywistymi odsetkami OS raportowanymi w zaktualizowanej analizie przeżycia w badaniu *IMpower010* (Wakelee 2022); zob. Tabela 46.

Tabela 46. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem *IMpower010*.

Wynik zdrowotny	Ramię leczenia	Model ekonomiczny	Badanie <i>IMpower010</i> (Wakelee 2022)
Odsetek przeżyć 3-letnich	ATEZO	86,2%	89,1%
	BSC	75,2%	77,5%
	<b>Różnica (ATEZO vs BSC)</b>	<b>10,9 p.p.</b>	<b>11,6 p.p.</b>
Odsetek przeżyć 5-letnich	ATEZO	73,9%	84,8%
	BSC	59,1%	67,5%
	<b>Różnica (ATEZO vs BSC)</b>	<b>14,8 p.p.</b>	<b>17,3 p.p.</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Projektowane w modelu ekonomicznym odsetki przeżyć 3- i 5-letnich są niższe w obu ramionach leczenia (o ok. 3 p.p. w 36 miesiącu i ok. 10 p.p. w 60 miesiącu) od wartości estymatora Kaplana-Meiera raportowanych w zaktualizowanej analizie OS w badaniu rejestracyjnym. Jednocześnie, bezwzględny efekt ocenianej interwencji (tj. różnica odsetków przeżyć w ramionach ATEZO i BSC) był zbliżony (11 p.p. vs 12 p.p. w 36 mies. i 15 p.p. vs 17 p.p. w 60 mies.). Wyższe odsetki przeżyć w badaniu mogą być wynikiem zarówno ewentualnych różnic w ścieżkach leczenia systemowego wznowy w badaniu i w modelu (np. stosowanie max. jednej linii immunoterapii wznowy uogólnionej w modelu), jak i ograniczonej wiarygodności długookresowych estymacji Kaplana-Meiera w badaniu (jedynie 10% pacjentów pozostawało na obserwacji OS po 5 latach). Niemniej jednak, biorąc pod uwagę porównywany efekt netto terapii atezolizumabem w modelu i zaktualizowanej analizie OS w badaniu *IMpower010* uznano, że projekcje przeżycia w modelu są realistyczne.

### 5.3.2 Porównanie wyników DFS i OS uzyskanych w ramieniu komparatora w modelu oraz badaniu ANITA

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących rozważanej interwencji (atezolizumab), dlatego porównania wyników modelu dokonano dla ramienia BSC z randomizowanym badaniem *ANITA* (główna publikacja *Douillard 2006*) dla leczenia adjuwantowego chemioterapią cisplatyną w skojarzeniu z winorelbiną po pełnej resekcji. Do badania włączano pacjentów w wieku między 18 a 75 lat, w stadium I-IIIa NDRP, u których przeprowadzono pełną resekcję oraz mieli sprawność 0-2 wg skali WHO. Mediana czasu obserwacji w ramieniu chemioterapii wynosiła 76 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej 77 miesięcy.

#### Odsetki przeżycia bez objawów choroby

Poniższa tabela zawiera zestawienie 2-letnich, 5-letnich i 8,3-letnich (100 mies.) odsetków przeżycia bez objawów choroby w modelu oraz badaniu *ANITA*.

Tabela 47. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie DFS w porównaniu z badaniem *ANITA*

	Model (ramię BSC)	Badanie <i>ANITA</i>
2-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	60,3%	64,6%
5-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	43,4%	49,2%
8,3-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	38,0%	36,9%

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

	Model (ramię BSC)	Badanie ANITA
Mediana DFS [mies.]	38,0%	36,3

W badaniu ANITA nie przeprowadzono badania ekspresji PD-L1 przez co populacja z badania nie jest ściśle zgodna z populacją docelową analizy.

Odsetki DFS w modelu są nieco niższe w horyzoncie 5-letnim oraz bardzo zbliżone do wyników badania ANITA w punkcie czasowym 100 miesięcy. Największą różnicę uzyskano w przypadku 5-letniego odsetka DFS (różnica 5,8 punktów procentowych). W dalszym horyzoncie, po 100 miesiącach różnica między badaniem a modelem wynosi 1,1 p.p.

### Odsetki przeżycia całkowitego (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono 2-letnie, 5-letnie i 8,3-letnie (100 miesięcy) całkowite przeżycie OS z modelu oraz odnalezionego badania.

Tabela 48. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem ANITA.

	Model (ramię BSC)	Badanie ANITA
2-letnie odsetki przeżycia całkowitego	85,3%	69,4%
5-letnie odsetki przeżycia całkowitego	59,1%	51,8%
8,3-letnie odsetki przeżycia całkowitego	44,9%	38,9%
Mediana OS [mies.]	83	65,7

Osiągane w modelu odsetki przeżycia zarówno 2-letnie jak i 5-letnie są wyższe od raportowanych w badaniu ANITA. Należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu ANITA u pacjentów nie wykonywano badania ekspresji PD-L1 w komórkach rakowych, przez co populacja z badania różni się od populacji rozważanej w modelu. W dalszym okresie czasu, po 100 miesiącach różnica OS wynosi 6 p.p. Podobnie, estymowana mediana OS w modelu była znacząco dłuższa od uzyskanej w badaniu (83 vs 66 mies.). Wyższe wskaźniki OS uzyskane w modelu można tłumaczyć faktem, że większość pacjentów z uogólnioną wznową otrzymuje w modelu skuteczną immunoterapię, której zastosowanie zamiast klasycznej chemioterapii istotnie poprawia przeżycie pacjentów, podczas gdy w badaniu ANITA immunoterapia nie była jeszcze dostępna. Odsetki przeżyć: wolnego od wznowy (PFS) i całkowitego (OS) w badaniu ANITA są zbliżone, co wskazuje, że oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów po wystąpieniu nawrotu było bardzo krótkie. Wprowadzenie w ostatnich latach immunoterapii zaawansowanego NDRP znacząco poprawiło wyniki zdrowotne w tej grupie chorych, w związku z czym uzyskanie w modelu wyższych odsetków ogólnych

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

przeżyć w porównaniu z historyczną kohortą, w której immunoterapia nie była dostępna, jest oczekiwanym wynikiem.

Podsumowując, wyniki modelu w zakresie czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od wznowy chorych z wczesnym NDRP po leczeniu uzupełniającym, można uznać za pozytywnie zwalidowane.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 6 Zestawienie parametrów modelu

### 6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (40 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
<b>Parametry kosztowe i zużycie zasobów</b>		
<b>Koszty leków</b>		
Tecentriq (za 1 fiolkę 1200 mg) (Rozdział 4.8.1)		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5)
Tecentriq (za 1 fiolkę 840 mg) (Rozdział 4.8.1)		
Koszt pembrolizumabu	69,3736 zł/mg	DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022
Koszt cemiplimabu	29,9808 zł/mg	Dane przetargowe ( <a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> )
Koszt cisplatyny	0,4887 zł/mg	DGL 01/03/2023
Koszt winorelbiny	2,0610 zł/mg	DGL 01/03/2023
Koszt pemetreksedu	0,4199 zł/mg	DGL 01/03/2023
Koszt docetakselu	0,7878 zł/mg	DGL 01/03/2023
<b>Koszty podania leków</b>		
Koszt podania ATEZO (leczenie uzupełniające)	657,07 zł	zał. 1k do NFZ 31/2023/DGL (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Koszt podania immunoterapii (leczenie wznowy)	657,07 zł	zał. 1k do NFZ 31/2023/DGL (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Koszt podania CTH (leczenie wznowy)	526,50 zł	zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia</b>		
Diagnostyka w programie lekowym B.6	5 301,45 zł/rok	zał. 1l do NFZ 31/2023/DGL (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Koszt diagnostyki molekularnej	2 063,82 zł (jednorazowo, wyłącznie w ramieniu ATEZO)	zał. 1c do NFZ 21/2023/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Ocena skuteczności chemioterapii	365,04 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
<b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (leczenie uzupełniające ATEZO)	767,49 zł (jednorazowo)	AE Tecentriq 2021
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (leczenie wznowy)	16,67 zł/miesiąc	AE Tecentriq 2021
<b>Koszty jednostkowe innych świadczeń</b>		
Koszt radioterapii	1 197,60 zł/frakcję	zał. 1d do NFZ 01/2022/DSOZ, zał. 1b do NFZ 21/2023/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Badanie tomografii komputerowej – koszt jednostkowy	556,10 zł	Zał. 1 do NFZ 171/2022/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Wizyta ambulatoryjna	115,50 zł	Zał. 1 do NFZ 12/2023/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Bronchoskopia	1 508,27 zł	statystyki.nfz.gov.pl (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Torakoscopia	15 632,53 zł	statystyki.nfz.gov.pl (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
Badanie rezonansu magnetycznego	999,64 zł	Zał. 1 do NFZ 171/2022/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 (średnia cena punktu)
<b>Koszty opieki końca życia</b>		
Koszt opieki końca życia	7 319,76 zł (jednorazowy)	AE Tecentriq 2018
<b>Czas stosowania ocenianej interwencji</b>		
Rozkład czasu trwania leczenia ATEZO	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 15	Na podst. badania IMpower110 (dane od wnioskodawcy) oraz max. czasu leczenia w programie lekowym
<b>Schematy dawkowania leków</b>		
Atezolizumab (leczenie adjuwantowe)	1 200 mg co 3 tygodnie	badanie IMpower110

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Immunoterapia (leczenie wznowy uogólnionej – 1 linia leczenia)	Pembrolizumab: 200 mg co 3 tyg. Atezolizumab: 1 200 mg co 3 tyg. Cemiplimab: 350 mg co 3 tyg.	Program lekowy B.6
Chemioterapija (leczenie wznowy uogólnionej – 1 linia leczenia)	Cisplatyna + pemetreksed: 80 i 500 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie Cisplatyna + docetaksel: 80 i 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	Krzakowski 2022
Chemioterapija (leczenie wznowy uogólnionej – 2 linia leczenia)	Docetaksel: 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie Pemetreksed: 500 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	Krzakowski 2022
Udziały poszczególnych schematów leczenia wznowy uogólnionej		
1 linia leczenia wznowy uogólnionej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 37)	Oszacowanie własne; AOTMiT OT.4231.38.2022 (immunoterapia); założenie własne (udziały poszczególnych schematów CTH)
2 linia leczenia wznowy uogólnionej	Docetaksel: 50% Pemetreksed: 50%	Założenie własne
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	61,0 lat	Populacja badania IMpower010
Odsetek mężczyzn	66,8%	Populacja badania IMpower010
Średnia masa ciała	74,0 kg	Populacja badania IMpower010
Średni wzrost	169,0 cm	Populacja badania IMpower010
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,85 m <sup>2</sup>	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Przeżycie wolne od choroby (DFS)		
Krzywa DFS dla atezolizumabu	Krzywa parametryczna (log-logistyczna) dopasowana do indywidualnych danych pacjentów z badania IMPower010; parametry krzywej: Tabela 7	Założenie własne
Udział wznów miejscowych w ramieniu atezolizumabu	44,26%	Badanie IMpower010 (łączna kohorta ATEZO i BSC) (łączna kohorta ATEZO i BSC)
Udział wznów uogólnionych w ramieniu atezolizumabu	55,74%	Badanie IMpower010
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu (bez wznowy) w ramieniu atezolizumabu	0,0007	Badanie IMpower010
Krzywa DFS dla BSC	Krzywa parametryczna (log-logistyczna) dopasowana do indywidualnych danych pacjentów z badania IMPower010; parametry krzywej: Tabela 8	Założenie własne
Udział wznów miejscowych w ramieniu BSC	44,26%	Badanie IMpower010 (łączna kohorta ATEZO i BSC)

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Udział wznów uogólnionych w ramieniu BSC	55,74%	Badanie <i>IMpower010</i> (łączna kohorta ATEZO i BSC)
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu (bez wznowy) w ramieniu BSC	0,0007	Badanie <i>IMpower010</i>
Maksymalny odsetek wyleczonych pacjentów	91,50%	<i>Sonoda 2019</i>
Czas osiągnięcia najwyższego odsetka wyleczonych pacjentów	60 miesięcy	TAE
Standaryzowany współczynnik umieralności	1,25	<i>Jansen-Heijnen 2012</i>
Wznowa miejscowa		
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie radykalne	80%	<i>Sonoda 2020</i>
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne	20%	<i>Sonoda 2020</i>
Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia do stadium wznowy uogólnionej (1. linia leczenia) lub zgonu	0,018	Obliczenia na podstawie wykresów Kaplana-Meiera dla OS z publikacji <i>Nakamichi 2017</i>
Odsetek pacjentów, u których pierwszym zdarzeniem PFS jest wznowa uogólniona	77,00%	Badanie <i>PACIFIC</i>
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w przypadku leczenia paliatywnego/braku leczenia	0,076	Obliczenia własne na podst. <i>Kruser 2014</i>
Wznowa uogólniona (1. linia leczenia)		
Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię aktywnego leczenia	77,00%	<i>Wong 2016</i>
Czas trwania leczenia	Do progresji choroby	Zgodnie z programem lekowym dla immunoterapii (zał. B.6 do <i>MZ 20/02/2023</i> )
Czas, po którym możliwe jest zastosowanie kolejnej immunoterapii w ramieniu ATEZO	12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego ATEZO	Założenie własne
Ważone prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (atezolizumab)	0,12 (1 rok) 0,07 (kolejne lata)	Obliczenia na podstawie danych z badania <i>IMpower110</i>
Ważone prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (BSC)	0,07	Obliczenia na podstawie danych z badania <i>IMpower110</i>
Odsetek pacjentów, u których pierwszym zdarzeniem PFS jest wznowa uogólniona	79%	Badanie <i>IMpower150</i>
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w przypadku braku leczenia	0,104	Obliczenia na podstawie danych z publikacji <i>Wong 2016</i>
Wznowa uogólniona (2. linia leczenia)		
Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię aktywnego leczenia	50,00%	<i>Simeone 2019</i>

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Ważone prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w ramieniu atezolizumabu	0,07	Oszacowanie na podstawie badania OAK
Ważone prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w ramieniu BSC	0,07	Oszacowanie na podstawie badania OAK
Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów nieleczonych	0,104	Obliczone na podstawie danych z publikacji Wong 2016
Użyteczności stanów zdrowia		
DFS w trakcie leczenia	0,765	Jang 2010
DFS bez leczenia	0,765	Jang 2010
Wznowa miejscowa – leczenie radykalne	0,730	Chouaid 2013
Wznowa miejscowa – leczenie paliatywne/brak leczenia	0,620	van den Hout 2006
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie	■	IMpower110, dane od wnioskodawcy
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	van den Hout 2006
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie	■	IMpower110, dane od wnioskodawcy
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	van den Hout 2006
Użyteczność w populacji ogólnej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 20)	Golicki 2021

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane scenariusze w analizie wrażliwości. Do analizy jednokierunkowej wybrano łącznie 40 parametrów modelu. Wartości w wariantach minimalnym i maksymalnym zostały wyznaczone jako 10 i 90 percentyl rozkładów przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 10 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICER był największy (z tego względu parametry mogły się różnić w zależności od wybranego komparatora i uwzględnienia RSS). Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów modelu dostępne są w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 50. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Wariant z RSS			
1	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS-LR do 1. linii leczenia wznowy uogólnionej	0,01	0,03

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2	Użyteczność u leczonych pacjentów w stanie DFS	0,71	0,82
3	Udział immunoterapii w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP (ramię BSC)	77%	87%
4	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1 LM do 2 LM w ramieniu BSC	0,06	0,07
5	Użyteczność w stanie wznowy miejscowej (radykalne leczenie)	0,67	0,79
6	Użyteczność u nieleczonych pacjentów w stanie DFS	0,71	0,82
7	Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie wznowy miejscowej	66%	87%
8	Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie DFS	653,19 zł	764,99 zł
9	Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie 1.linii leczenia zaawansowanego NDRP	68%	89%
10	Odsetek pacjentów leczonych radykalnie w stanie wznowy miejscowej	73%	84%
<b>Wariant bez RSS</b>			
1	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS-LR do 1. linii leczenia wznowy uogólnionej	0,01	0,03
2	Użyteczność u leczonych pacjentów w stanie DFS	0,71	0,82
3	Użyteczność w stanie wznowy miejscowej (radykalne leczenie)	0,67	0,79
4	Udział immunoterapii w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP (ramię BSC)	77%	87%
5	Użyteczność u nieleczonych pacjentów w stanie DFS	0,71	0,82
6	Odsetek pacjentów poddawanych radykalnemu leczeniu w stanie wznowy miejscowej	73%	84%
7	Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie 1.linii leczenia zaawansowanego NDRP	68%	89%
8	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1LM do 2 LM w ramieniu BSC	0,06	0,07
9	Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie DFS	654,06 zł	765,12 zł
10	Prawdopodobieństwo zgonu w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP (ramię BSC)	0,06	0,07

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Poza jednokierunkową analizą przeprowadzono również analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia lub opcje modelu. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelu (patrz Tabela 51).

Tabela 51. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Rozkład występowania wznów miejscowych i uogólnionych łącznie dla obu ramion badania	Łącznie dla obu ramion badania	Oddzielnie dla ramienia ATEZO i BSC	Założenie własne
S.2	Schemat dawkowania atezolizumabu: 840mg/2 tyg.	1 200 mg/3 tyg.	840 mg/2 tyg.	ChPL Tecentriq
S.3	Schemat dawkowania atezolizumabu: 1 680mg/4 tyg.	1 200 mg/3 tyg.	1 680 mg/4 tyg.	ChPL Tecentriq
S.4	Typ krzywej DFS – wykładnicza	Log-logistyczny	Wykładniczy	Alternatywne modele dopasowania
S.5	Typ krzywej DFS – Weibulla	Log-logistyczny	Weibulla	Alternatywne modele dopasowania
S.6	Typ krzywej DFS- log-normalny	Log-logistyczny	Log-normalny	Alternatywne modele dopasowania
S.7	Typ krzywej DFS- uogólniony gamma	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	Alternatywne modele dopasowania
S.8	Typ krzywej DFS – Gompertza	Log-logistyczny	Gompertza	Alternatywne modele dopasowania
S.9	Typ krzywej DFS- gamma	Log-logistyczny	Gamma	Alternatywne modele dopasowania
S.10	Typ krzywej DFS- KM z wykładniczym ogonem	Log-logistyczny	KM z ogonem wykładniczym	Alternatywne modele dopasowania
S.11	Typ krzywej DFS- KM z ogonem Weibulla	Log-logistyczny	KM z ogonem Weibulla	Alternatywne modele dopasowania
S.12	Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-normalny	Log-logistyczny	KM z ogonem log-normalny	Alternatywne modele dopasowania
S.13	Typ krzywej DFS- KM z ogonem uog. gamma	Log-logistyczny	KM z ogonem uog. Gamma	Alternatywne modele dopasowania
S.14	Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-logistyczny	Log-logistyczny	KM z ogonem log-logistyczny	Alternatywne modele dopasowania
S.15	Typ krzywej DFS- KM z ogonem Gompertza	Log-logistyczny	KM z ogonem Gompertza	Alternatywne modele dopasowania
S.16	Typ krzywej DFS- KM z ogonem gamma	Log-logistyczny	KM z ogonem gamma	Alternatywne modele dopasowania

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.17	Udziały poszczególnych immunoterapii 1 linii wznowy uog.	Pembrolizumab: 70% Cemiplimab: 15% Atezolizumab: 15%	Pembrolizumab: 100%	W momencie złożenia wniosku pembrolizumab był jedyną immunoterapią refundowaną w rozważanym wskazaniu
S.18	Dyskontowanie kosztów i wyników	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskontowe: Koszty: 0% Efekty: 0%	AOTMiT 2016
S.19	Zastosowanie immunoterapii w 2 linii leczenia wznowy	Nie	Tak	Założenie możliwości zastosowania immunoterapii, jeżeli w 1. linii leczenia zastosowano chemioterapię
S.20	Ceny jednostkowe immunoterapii	Średnie ceny leków wg NFZ dla pembrolizumabu	Cena z przetargów na dostawę leków w 2022 r.	Uwzględniono ceny przetargowe pembrolizumabu
S.21	Korekta o użyteczności w populacji ogólnej	Tak	Nie	Założenie własne przyjmujące niezmienną użyteczności dla każdego stanu
S.22	Umieralność w populacji ogólnej wg danych	Dane z 2019 r.	Dane z 2021 r.	Najnowsze dane opublikowane przez GUS (patrz Załącznik 12.4)
S.23	Źródło użyteczności w stanie DFS	<i>Jang 2010</i>	<i>Manser 2006</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.24	Źródło użyteczności w stanie DFS	<i>Jang 2010</i>	<i>Grutters 2010</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.25	Źródło użyteczności w stanie DFS	<i>Jang 2010</i>	<i>Black 2014</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.26	Źródło użyteczności w stanie DFS	<i>Jang 2010</i>	<i>Yang 2014</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.27	Źródło użyteczności w stanie DFS	<i>Jang 2010</i>	<i>Andreas 2018</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.28	Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia)	<i>IMpower110</i>	<i>IMpower150</i>	Alternatywne źródło użyteczności, badanie dotyczące atezolizumabu
S.29	Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia)	<i>IMpower110</i>	<i>Chouaid 2013</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.30	Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia)	<i>IMpower110</i>	<i>Andreas 2018</i>	Alternatywne źródło użyteczności
S.31	Cena punktu rozliczeniowego	Wariant 2 AOTMiT	średnia cena pktu w 2022 r. (bez wsp. koryg.)	Alternatywne oszacowanie (zob. Tabela 21)
S.32	Cena punktu rozliczeniowego	Wariant 2 AOTMiT	średnia cena pktu w 2022 r. (ze wsp. koryg.)	Alternatywne oszacowanie (zob. Tabela 21)

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.33	Cena punktu rozliczeniowego	Wariant 2 AOTMiT	Wariant 1 AOTMiT	Alternatywne oszacowanie (zob. Tabela 21)
S.34	Wygasanie efektu ATEZO	Po 60 miesiącach	Po 12 miesiącach	Wariant zakładający utratę efektu ATEZO wraz z zakończeniem leczenia
S.35	Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	77%	50%	Wariant zakładający, że połowa pacjentów po wystąpieniu wznowy przerzutowej otrzyma 1. linię leczenia systemowego
S.36	Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	77%	100%	Wariant zakładający leczenie systemowe wszystkich pacjentów w 1. linii wznowy uogólnionej
S.37	Czas, po którym można zastosować immunoterapię w leczeniu wznowy w ramieniu ATEZO	12 miesięcy	0 miesięcy	Założenie możliwości zastosowania immunoterapii na etapie choroby zaawansowanej w przypadku wcześniejszego stosowania immunoterapii w leczeniu adjuwantowym (niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy)
S.38	Czas, po którym można zastosować immunoterapię w leczeniu wznowy w ramieniu ATEZO	12 miesięcy	nigdy	Założenie braku możliwości zastosowania immunoterapii na etapie choroby zaawansowanej w przypadku wcześniejszego stosowania immunoterapii w leczeniu adjuwantowym (niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy)
S.39	Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej	50%	0%	Wariant przyjmujący brak kolejnej linii leczenia z powodu nawrotu przerzutowego
S.40	Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej	50%	100%	Wariant zakładający zastosowanie 2. linii leczenia u wszystkich pacjentów po progresji choroby w 1. linii leczenia
S.41	Horyzont analizy: 10 lat	40 lat	10 lat	Założenie własne
S.42	Horyzont analizy: 20 lat	40 lat	20 lat	Założenie własne
S.43	Horyzont analizy: 30 lat	40 lat	30 lat	Założenie własne
S.44	Max. odsetek wyleczonych pacjentów	91,5%	0%	Wariant zakładający, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie atezolizumabem nie zostali wyleczeni

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.45	Max. odsetek wyleczonych pacjentów	91,5%	100%	Założenia wyleczenia max. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali terapię atezolizumabem
S.46	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1L wznowy uogólnionej na podst. badania <i>IMpower150</i>	Na podst. badania <i>IMpower110</i>	Na podst. badania <i>IMpower150</i>	Alternatywne źródło danych
S.47	Czas osiągnięcia wyleczenia	Liniowy wzrost od 24 do 60 mies.	Wszyscy w 60 mies. (bez wzrostu liniowego)	Alternatywny wariant zakładający, że wyleczenie nastąpi w jednym punkcie czasowym
S.48	Zestaw użyteczności z badania <i>Andreas 2018</i>	Tabela 19	DFS: 0,72 Wznowa miejscowa: 0,62 Wznowa uogólniona: 0,67	Badanie odnalezione w ramach przeglądu użyteczności, w którym raportowano użyteczności dla większości stanów modelu
S.49	Czas leczenia ATEZO zgodnie z badaniem <i>IMpower110</i>	Max. 18 cykli	Max. 16 cykli	Wariant uzasadniony faktem, że efekty kliniczne uwzględnione w modelu uzyskano dla leczenia trwającego max. 16 cykli

### 6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono parametry oraz przypisane im rozkłady probabilistyczne na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości PSA (z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*), w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – Dirichleta, normalny, beta lub gamma.

Do określenia niepewności parametrów, wykorzystano błąd standardowy (SE, z ang. *Standard Error*) ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych 95% przedział ufności. Dla parametrów, dla których nieznan był błąd standardowy przyjmowano, że będzie on wynosić 10% wartości oczekiwanej.

Tabela 52. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA.

Grupa parametrów	Rozkłady przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Parametry dotyczące zamiaru leczenia w stanie LR	Rozkład <b>Dirichleta</b>

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Grupa parametrów	Rozkłady przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie LR	Parametrom pochodzącym z analizy przeżycia przypisano rozkład <b>normalny</b> , natomiast w przypadku parametrów uzyskanych w wyniku obliczeń przypisano rozkład <b>beta</b>
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie 1. linii leczenia	Parametrom dotyczącym udziałów poszczególnych schematów leczenia przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , parametrom dotyczącym odsetków pacjentów z intencją leczenia, wystąpienia progresji choroby jako pierwsze zdarzenie oraz obliczonemu prawdopodobieństwu zgonu przypisano rozkład <b>beta</b> . Parametrom prawdopodobieństwa przejścia do 2. linii leczenia wznowy uogólnionej oraz prawdopodobieństwu zgonu pochodzącemu z analizy przeżycia przypisano rozkład <b>normalny</b>
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie 2. linii leczenia	Parametrom dotyczącym udziałów poszczególnych schematów leczenia przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , parametrom dotyczącym odsetka pacjentów z intencją leczenia oraz obliczonemu prawdopodobieństwu zgonu przypisano rozkład <b>beta</b> . Parametrom prawdopodobieństwa zgonu w obu ramionach oraz pochodzącemu z analizy przeżycia przypisano rozkład <b>normalny</b>
Parametry dotyczące diagnostyki i monitorowania	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych	Rozkład <b>beta</b>
Parametry dotyczące leczenia radykalnego w stanie wznowy miejscowej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące leczenia paliatywnego w stanie wznowy miejscowej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w 1. linii wznowy uogólnionej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów monitorowania w 1. linii leczenia wznowy uogólnionej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów monitorowania i opieki zdrowotnej u nieleczonych pacjentów w stanie 1. linii wznowy miejscowej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w 2. linii wznowy uogólnionej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów monitorowania w 2. linii leczenia wznowy uogólnionej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów opieki zdrowotnej w 2. linii leczenia wznowy uogólnionej	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące kosztów opieki końca życia	Rozkład <b>gamma</b>

Szczegółowe zestawienie parametrów rozkładów probabilistycznych jest dostępne w elektronicznej wersji modelu (arkusz 'Parameters').

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



## 7 Wyniki analizy podstawowej

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

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

### 7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 53 przedstawia koszty osiągnięte w modelu z rozbiem na poszczególne składowe koszty.

Tabela 53. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategorie kosztów	ATEZO		BSC	Wynik inkrementalny	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
Tecentriq (atezolizumab)	████████	████████	██	████████	████████
Podanie atezolizumabu	9 749 zł		0 zł	9 749 zł	
Leczenie zdarzeń niepożądanych	766 zł		0 zł	766 zł	
Diagnostyka / monitorowanie / koszty DFS	42 376 zł		26 942 zł	15 433 zł	
Leczenie wznowy	45 134 zł		87 797 zł	-42 662 zł	
Opieka terminalna	1 849 zł		3 161 zł	-1 311 zł	
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████	████████	████████	████████

Łączny inkrementalny koszt osiągnięty w modelu w horyzoncie dożywotnim w wariancie z RSS wynosi ██████████

████████. Główną składową kosztów stanowią wydatki na produkt leczniczy Tecentriq.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki zdrowotne osiągnięte w modelu w ramieniu atezolizumabu i BSC.

Tabela 54. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

	ATEZO	BSC	Wynik inkrementalny
<b>Lata życia wg stanów zdrowotnych</b>			
Okres wolny od wznowy (DFS)	9,22	6,66	2,56
Wznowa miejscowa/regionalna	0,45	0,76	-0,31

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

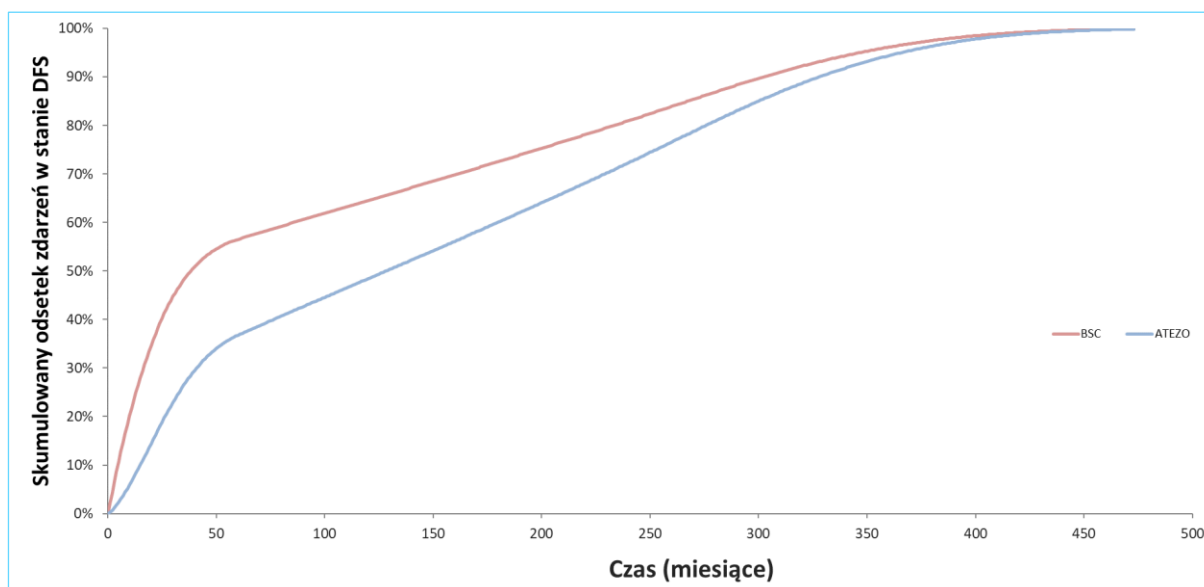
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

	ATEZO	BSC	Wynik inkrementalny
Wznova uogólniona (1 linia)	0,25	0,45	-0,20
Wznova uogólniona (2 linia)	0,14	0,23	-0,09
<b>Łączna liczba lat życia</b>	<b>10,06</b>	<b>8,09</b>	<b>1,96</b>
<b>QALY wg stanów zdrowotnych</b>			
Okres wolny od wznowy (DFS)	7,24	5,22	2,02
Wznova miejscowa/regionalna	0,32	0,55	-0,22
Wznova uogólniona (1 linia)	0,19	0,33	-0,15
Wznova uogólniona (2 linia)	0,09	0,15	-0,06
<b>Łączne QALY</b>	<b>7,84</b>	<b>6,25</b>	<b>1,59</b>

Zastąpienie najlepszej opieki wspomagającej leczeniem adjuwantowym z wykorzystaniem atezolizumabu wiąże się z 1,96 dodatkowymi latami życia oraz 1,59 dodatkowymi QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego pacjenta).

Na poniższym wykresie przedstawiono skumulowaną częstość występowania zdarzeń w stanie DFS (wznova lub zgon) z ramienia BSC i ATEZO.

Wykres 14. Skumulowana częstość występowania zdarzeń w stanie DFS.



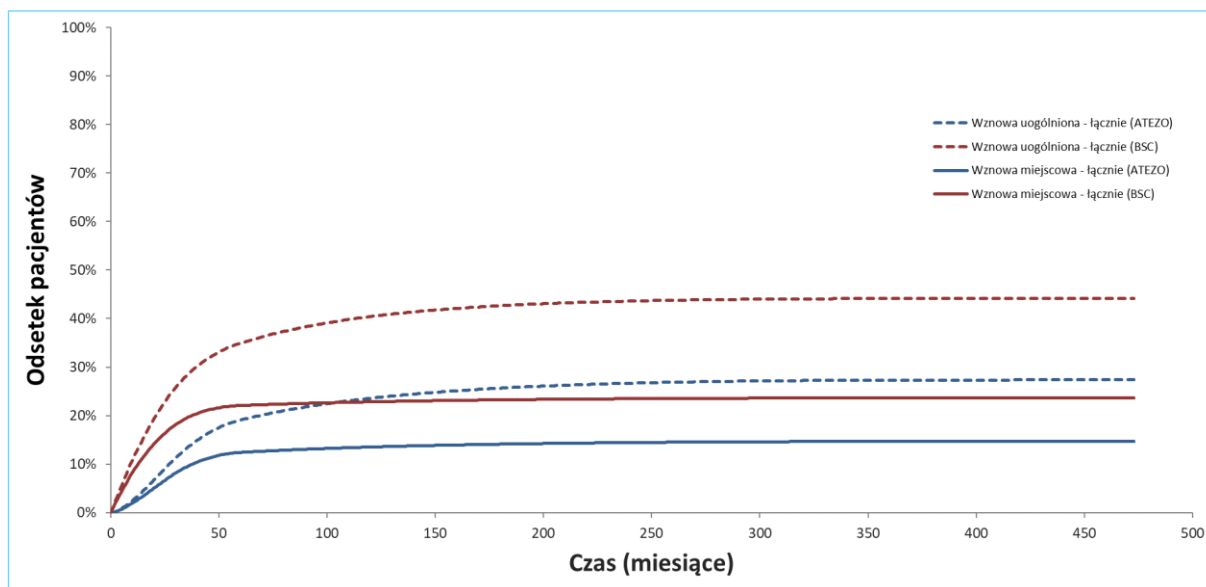
Najszybszy przyrost liczby zdarzeń w stanie DFS przypada nie pierwsze 50 miesięcy przyjętego horyzontu czasowego.

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Kolejny wykres przedstawia odsetek pacjentów, u których nastąpiła miejscowa lub uogólniona wznowa choroby.

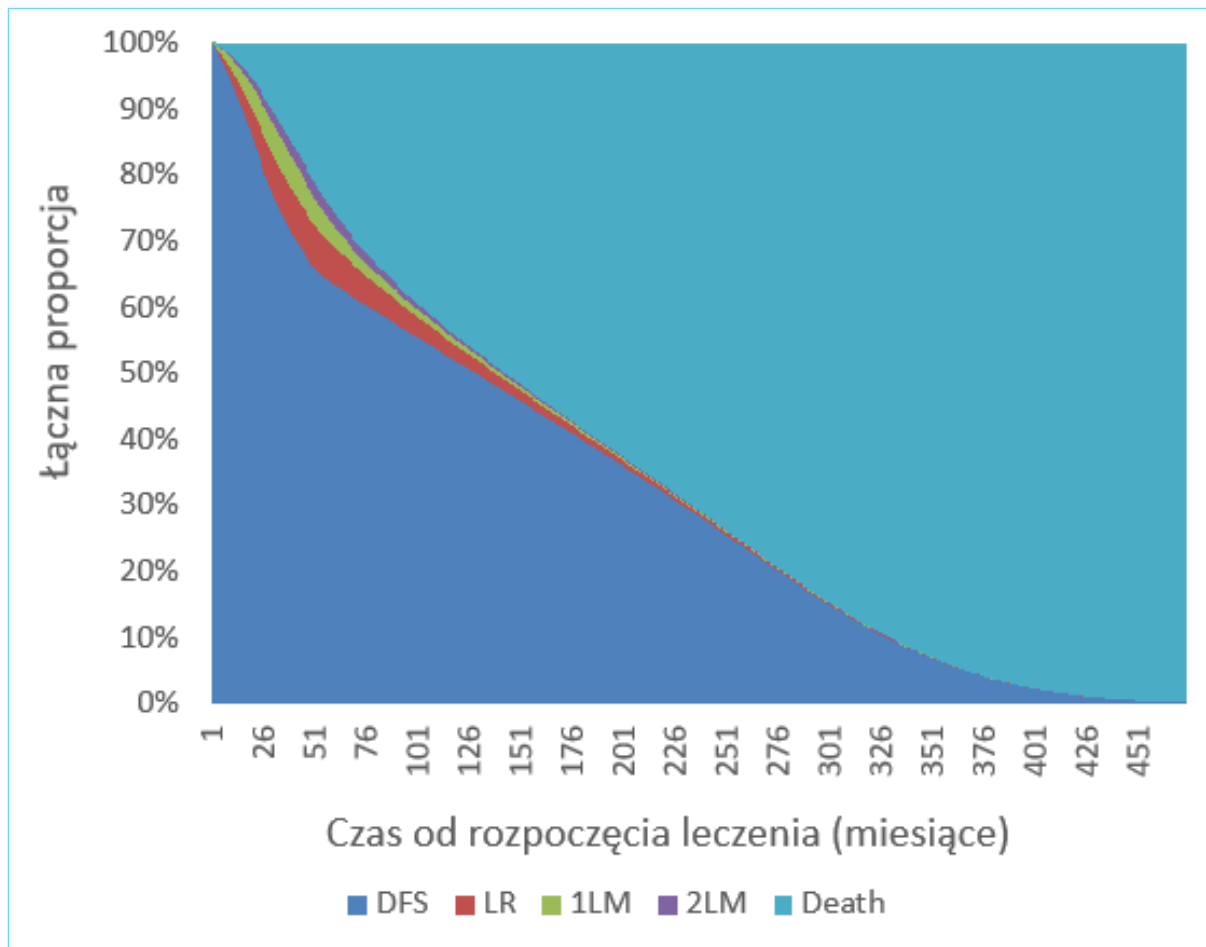
Wykres 15. Skumulowany odsetek pacjentów, u których nastąpiła wznowa choroby.



W początkowym okresie obserwacji odsetek pacjentów, u których nastąpiła wznowa choroby, wzrasta. W dalszym okresie czasu zauważalne jest *plateau*, które utrzymuje się do końca przyjętego horyzontu czasowego.

Wykres 16 przedstawia rozkład przebywania modelowanej kohorty w danym stanie zdrowia w zależności od czasu w ramieniu atezolizumabu, natomiast Wykres 17 odnosi się do ramienia BSC.

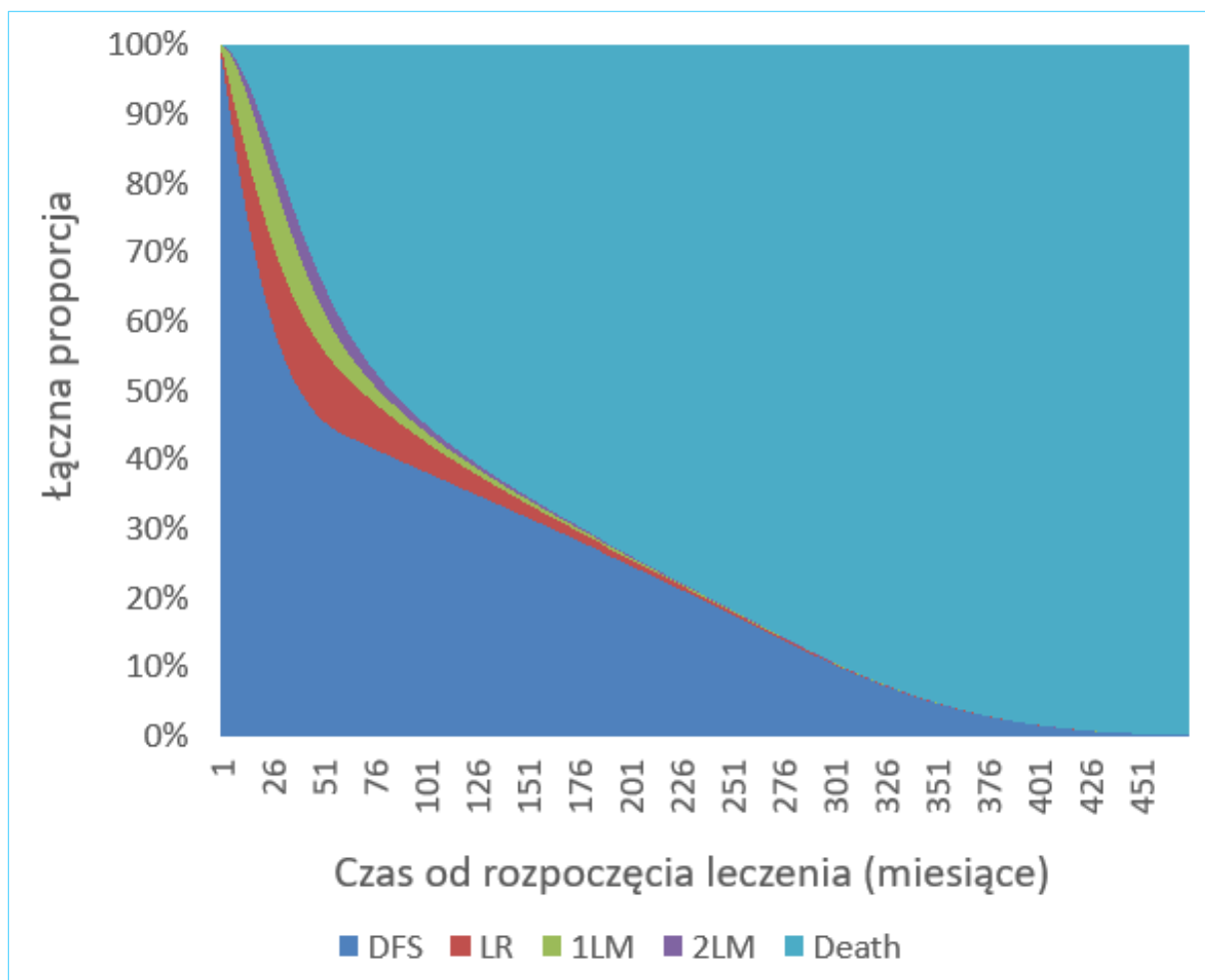
Wykres 16. Odsetek pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia, ramię ATEZO.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 17. Odsetek pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia, ramię BSC.



## 7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

### 7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności (dla QALY) i kosztów efektywności (dla LYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

	ATEZO	BSC	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	██████████	117 899 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	7,84 QALY	6,25 QALY	1,59 QALY
Lata życia (LY)	10,06 LY	8,09 LY	1,96 LYG

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



### 7.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Tecentriq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (175 926 zł/QALY).

Tabela 57. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa urzędowa cena zbytu <sup>1)</sup>	Progowa cena brutto <sup>2)</sup>
Tecentriq 1 fiol. a 1 200 mg	██████████	██████████	██████████
Tecentriq 1 fiol. a 840 mg	██████████	██████████	██████████

<sup>1)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%).

<sup>2)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Obliczone ceny progowe brutto są ██████████

## 8 Wyniki analizy wrażliwości

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

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 8.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 106).

### 8.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Jak wspomniano w Rozdziale 6.2, w raporcie przedstawiono 10 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR, pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych 40 parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.



Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Wartość	Koszty-ATEZO [zł]	W tym re-fundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-ATEZO	QALY-BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
Wariant podstawowy				117 899 zł		7,84	6,25	1,59				
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS-LR do 1 LM	min			115 102 zł		7,99	6,51	1,47		9%		
	max			119 069 zł		7,74	6,08	1,66		-5%		
Użyteczność u leczonych pacjentów w stanie DFS	min			117 899 zł		7,79	6,25	1,53		3%		
	max			117 899 zł		7,89	6,25	1,64		-3%		
Udział immunoterapii w 1 LM (ramię BSC)	min			107 233 zł		7,83	6,23	1,60		4%		
	max			121 772 zł		7,84	6,26	1,58		-1%		
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1 LM do 2 LM (ramię BSC)	min			124 048 zł		7,85	6,27	1,58		-2%		
	max			113 123 zł		7,83	6,23	1,60		1%		
Użyteczność w stanie wznowy miejscowej (leczenie radykalne)	min			117 899 zł		7,81	6,21	1,61		-1%		
	max			117 899 zł		7,86	6,29	1,57		1%		
Użyteczność u nieleczonych pacjentów w stanie DFS	min			117 899 zł		7,71	6,11	1,60		-1%		
	max			117 899 zł		7,96	6,39	1,57		1%		
Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie wznowy miejscowej	min			114 791 zł		7,83	6,23	1,60		1%		
	max			120 505 zł		7,84	6,26	1,58		-1%		
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie DFS	min			116 029 zł		7,84	6,25	1,59		<1%		
	max			119 804 zł		7,84	6,25	1,59		<1%		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

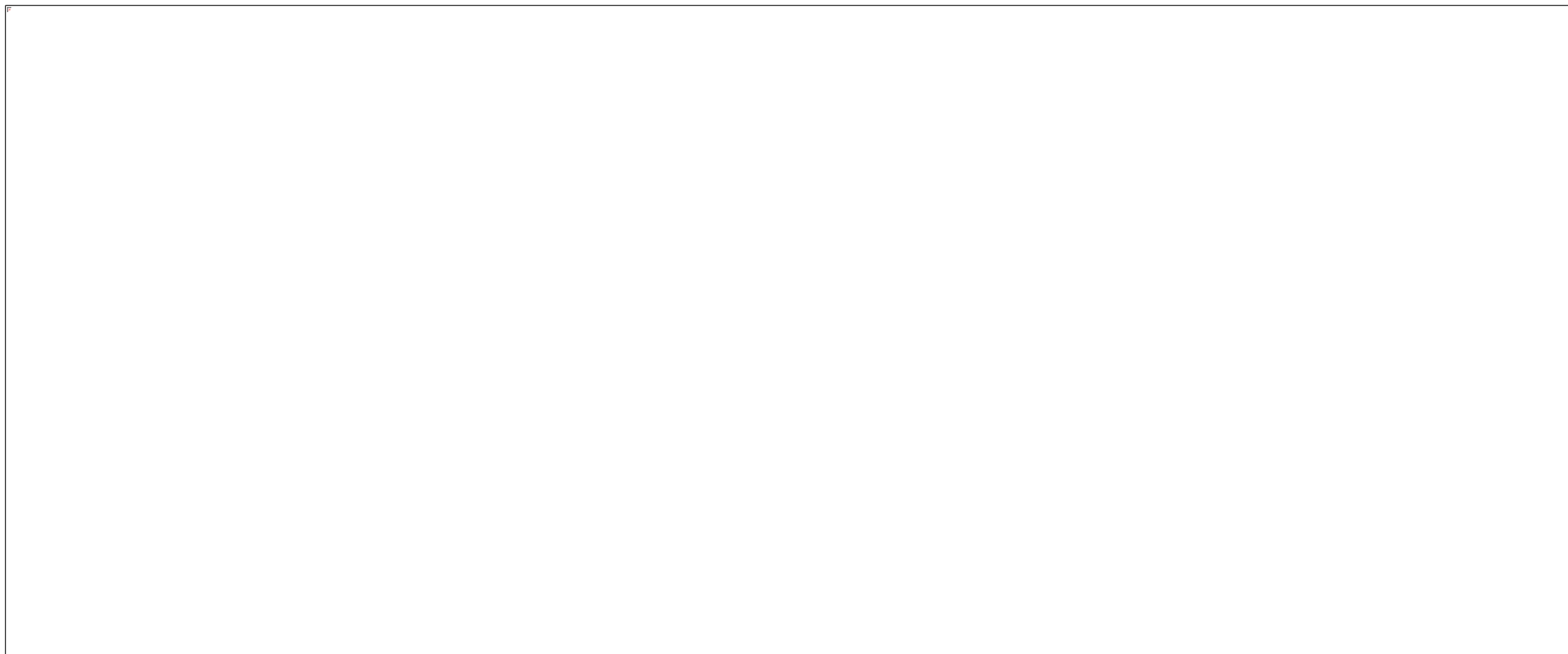
Wariant	Wartość	Koszty- ATEZO [zł]	W tym re- fundacja Te- centriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie wznowy uogólnionej	min	██████	██████	117 565 zł	██████	7,83	6,23	1,60	██████	<1%	██████	██████
	max	██████	██████	118 186 zł	██████	7,85	6,27	1,58	██████	<1%	██████	██████
Odsetek pacjentów leczonych radykalnie w stanie wznowy miejscowej	min	██████	██████	115 139 zł	██████	7,81	6,20	1,61	██████	<1%	██████	██████
	max	██████	██████	119 477 zł	██████	7,85	6,28	1,58	██████	<1%	██████	██████

Wpływ poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości na oszacowanie wartości ICUR zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS



Większość wyników dla testowanych wariantów analizy w nieznacznym stopniu odbiega od wyniku wariantu podstawowego. Wariantem o największym wpływie był wariant zmieniający prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy uogólnionej u pacjentów przebywających w stanie wznowy miejscowej. Obniżenie prawdopodobieństwa do 0,01 sprawiło, że ICUR zmienił się o 9% względem wariantu podstawowego (wartość ICUR wynosi [REDACTED]). Czułość

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

modelu na badany parametr wynika z przyjęcia dożywnotnego horyzontu czasu oraz faktu, że prawdopodobieństwo to w dużym stopniu warunkuje koszty dalszego leczenia pacjentów z tytułu leczenia wznowy uogólnionej.

Pozostałe warianty analizy wrażliwości charakteryzowały się zmiennością mniejszą bądź równą 5%,

### 8.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Wartość	Koszty-ATEZO [zł]	W tym re-fundacja Tecentriq [zł]	Koszty-BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-ATEZO	QALY-BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
Wariant podstawowy				117 899 zł		7,84	6,25	1,59				
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS-LR do 1LM	min			115 102 zł		7,99	6,51	1,47		8%		
	max			119 069 zł		7,74	6,08	1,66		-5%		
Użyteczność leczonych pacjentów w stanie DFS	min			117 899 zł		7,79	6,25	1,53		3%		
	max			117 899 zł		7,89	6,25	1,64		-3%		
Użyteczność leczonych pacjentów (LR- CT)	min			117 899 zł		7,81	6,21	1,61		-1%		
	max			117 899 zł		7,86	6,29	1,57		1%		
	min			107 233 zł		7,83	6,23	1,60		1%		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

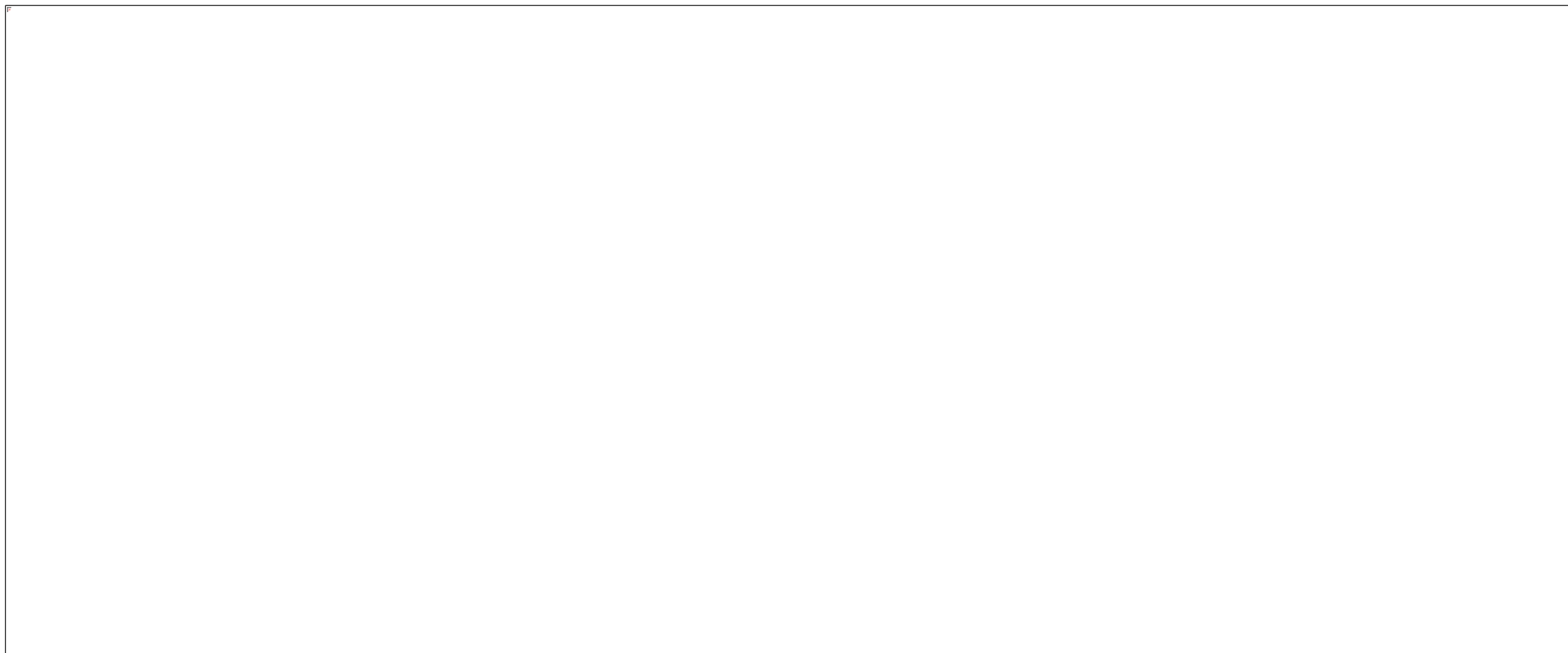
Wariant	Wartość	Koszty-ATEZO [zł]	W tym re-fundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-ATEZO	QALY-BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
Udział immunoterapii w 1 LM (ramię BSC)	max	████████	████████	121 772 zł	████████	7,84	6,26	1,58	████████	<1%	████████	████████
Użyteczność nieleczonych pacjentów w stanie DFS	min	████████	████████	117 899 zł	████████	7,71	6,11	1,60	████████	-1%	████████	████████
	max	████████	████████	117 899 zł	████████	7,96	6,39	1,57	████████	1%	████████	████████
Odsetek pacjentów poddawanych radykalnemu leczeniu w stanie wznowy miejscowej	min	████████	████████	115 139 zł	████████	7,81	6,20	1,61	████████	-1%	████████	████████
	max	████████	████████	119 477 zł	████████	7,85	6,28	1,58	████████	<1%	████████	████████
Odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie 1 LM	min	████████	████████	117 565 zł	████████	7,83	6,23	1,60	████████	<1%	████████	████████
	max	████████	████████	118 186 zł	████████	7,85	6,27	1,58	████████	<1%	████████	████████
Prawdopodobieństwo progresji w 1 LM (BSC)	min	████████	████████	124 048 zł	████████	7,85	6,27	1,58	████████	<1%	████████	████████
	max	████████	████████	113 123 zł	████████	7,83	6,23	1,60	████████	<1%	████████	████████
Monitorowanie i diagnostyka w stanie DFS	min	████████	████████	116 029 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	<1%	████████	████████
	max	████████	████████	119 804 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	<1%	████████	████████
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie 2LM (BSC)	min	████████	████████	118 208 zł	████████	7,85	6,26	1,58	████████	<1%	████████	████████
	max	████████	████████	117 844 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	<1%	████████	████████

Wpływ poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości na oszacowanie wartości ICUR zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Względna zmiana podstawowej wartości ICUR nie przekroczyła 10% w żadnym wariancie, [REDACTED].

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 8.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia dotyczące głównych parametrów modelu: rozkładu występowania wznów choroby, schematów dawkowania, przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolowanych krzywych w stanie DFS, czasu leczenia immunoterapią w 1. linii wznowy uogólnionej, dyskontowania kosztów, stosowania immunoterapii w 2. linii leczenia wznowy uogólnionej, źródła cen jednostkowych leków stosowanych w immunoterapii, cenę punktów rozliczeniowych, korekty o użyteczności w populacji ogólnej, umieralność w populacji ogólnej, źródła użyteczności w stanie DFS oraz wznowy uogólnionej, wygasanie efektów leczenia atezolizumabem, odsetek leczonych pacjentów w 1. i 2. linii leczenia wznowy uogólnionej, okres czasu do ponownego zastosowania immunoterapii w ramieniu atezolizumabu, horyzont analizy, odsetek wyleczonych pacjentów oraz maksymalna liczba cykli atezolizumabu.

### 8.2.1 Wariancie z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Tecentriq.

Tabela 60. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.0: Wariant podstawowy			117 899 zł		7,84	6,25	1,59				
S.1: Rozkład występowania wznów miejscowych i uogólnionych łącznie dla obu ramion badania			120 774 zł		7,96	6,15	1,81		-15%		
S.2: Schemat dawkowania atezolizumabu 840mg/2 tyg.			117 899 zł		7,84	6,25	1,59		1%		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.3: Schemat dawkowania atezolizumabu 1 680mg/4 tyg.			117 899 zł		7,84	6,25	1,59		4%		
S.4: Typ krzywej DFS – wykładnicza			126 307 zł		7,66	6,01	1,66		-8%		
S.5: Typ krzywej DFS – Weibulla			122 979 zł		7,62	6,12	1,50		8%		
S.6: Typ krzywej DFS- log-normalny			116 976 zł		7,91	6,29	1,62		-3%		
S.7: Typ krzywej DFS- uogólniony gamma			110 499 zł		7,81	6,51	1,30		29%		
S.8: Typ krzywej DFS – Gompertza			112 447 zł		7,76	6,45	1,32		26%		
S.9: Typ krzywej DFS- gamma			124 401 zł		7,60	6,07	1,53		5%		
S.10: Typ krzywej DFS- KM z wykładniczym ogonem			128 751 zł		7,80	5,84	1,95		-25%		
S.11: Typ krzywej DFS- KM z ogonem Weibulla			124 377 zł		7,60	6,02	1,58		-1%		
S.12: Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-normalny			118 419 zł		7,96	6,20	1,77		-15%		
S.13: Typ krzywej DFS- KM z ogonem uog. gamma			110 201 zł		7,78	6,53	1,25		32%		
S.14: Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-logistyczny			119 147 zł		7,83	6,17	1,67		-8%		
S.15: Typ krzywej DFS- KM z ogonem Gompertza			112 918 zł		7,73	6,41	1,32		23%		
S.16: Typ krzywej DFS- KM z ogonem gamma			126 136 zł		7,60	5,95	1,64		-6%		

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.17: Ograniczenie czasu immunoterapii 1 linii wznowy uog.			104 687 zł		7,84	6,25	1,59		5%		
S.18: Dyskontowanie kosztów i wyników			138 155 zł		10,53	8,19	2,34		-34%		
S.19: Zastosowanie immunoterapii w 2 linii leczenia wznowy			122 208 zł		7,84	6,25	1,59		-1%		
S.20: Ceny jednostkowe immunoterapii			172 977 zł		7,84	6,25	1,59		-21%		
S.21: Korekta o użyteczności w populacji ogólnej			117 899 zł		9,02	7,07	1,96		-19%		
S.22: Umieralność w populacji ogólnej wg danych z 2021 r.			116 837 zł		7,32	5,89	1,43		11%		
S.23: Źródło użyteczności w stanie DFS: Manser 2006			117 899 zł		7,12	5,69	1,43		11%		
S.24: Źródło użyteczności w stanie DFS: Grutters 2010			117 899 zł		7,72	6,16	1,56		2%		
S.25: Źródło użyteczności w stanie DFS: Black 2014			117 899 zł		7,59	6,05	1,53		4%		
S.26: Źródło użyteczności w stanie DFS: Yang 2014			117 899 zł		8,05	6,41	1,63		-3%		
S.27: Źródło użyteczności w stanie DFS: Andreas 2018			117 899 zł		7,69	6,14	1,56		2%		
S.28: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): IM-power150			117 899 zł		7,83	6,23	1,60		-1%		

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.29: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): <i>Chouaid 2013</i>	████████	████████	117 899 zł	████████	7,82	6,22	1,60	████████	-1%	████████	████████
S.30: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): <i>Andreas 2018</i>	████████	████████	117 899 zł	████████	7,82	6,21	1,60	████████	-1%	████████	████████
S.31: Cena punktu rozliczeniowego: średnia cena pktu w 2022 r. (bez wsp. koryg.)	████████	████████	106 102 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-3%	████████	████████
S.32: Cena punktu rozliczeniowego: średnia cena pktu w 2022 r. (ze wsp. koryg.)	████████	████████	109 503 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-2%	████████	████████
S.33: Cena punktu rozliczeniowego: Wariant 1 AOTMiT	████████	████████	115 621 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-1%	████████	████████
S.34: Wygasanie efektu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,64	6,25	1,39	████████	18%	████████	████████
S.35: Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	90 797 zł	████████	7,78	6,15	1,63	████████	7%	████████	████████
S.36: Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	140 987 zł	████████	7,89	6,34	1,55	████████	-7%	████████	████████
S.37: Możliwość zastosowania immunoterapii w leczeniu wczesnej wznowy w ramieniu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,85	6,25	1,60	████████	4%	████████	████████

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.38: Brak możliwości zastosowania immunoterapii w leczeniu wznowy w ramieniu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,78	6,25	1,53	████████	-24%	████████	████████
S.39: Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	115 560 zł	████████	7,82	6,21	1,60	████████	<1%	████████	████████
S.40: Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	120 239 zł	████████	7,86	6,29	1,57	████████	<1%	████████	████████
S.41: Horyzont analizy: 10 lat	████████	████████	112 096 zł	████████	5,26	4,44	0,83	████████	92%	████████	████████
S.42: Horyzont analizy: 20 lat	████████	████████	117 328 zł	████████	7,27	5,86	1,41	████████	12%	████████	████████
S.43: Horyzont analizy: 30 lat	████████	████████	117 874 zł	████████	7,80	6,22	1,57	████████	1%	████████	████████
S.44: Min. odsetek wyleczonych pacjentów	████████	████████	149 132 zł	████████	6,12	5,01	1,10	████████	58%	████████	████████
S.45: Max. odsetek wyleczonych pacjentów	████████	████████	112 871 zł	████████	8,09	6,43	1,66	████████	-6%	████████	████████
S.46: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1L wznowy uogólnionej na podst. badania <i>IMpower150</i>	████████	████████	123 592 zł	████████	7,83	6,27	1,56	████████	<1%	████████	████████
S.47: Osiągnięcie wyleczenia w 60 miesiącu (bez wzrostu liniowego)	████████	████████	128 368 zł	████████	7,26	5,77	1,49	████████	8%	████████	████████
S.48: Zestaw użyteczności z badania <i>Andreas 2018</i>	████████	████████	117 899 zł	████████	7,63	6,02	1,60	████████	-1%	████████	████████
S.49: Czas leczenia ATEZO zgodnie z badaniem <i>IMpower110</i>	████████	████████	117 899 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-12%	████████	████████

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Największą zmianę wyniku kosztów efektywności względem wariantu podstawowego otrzymano dla:

- Horyzontu analizy wynoszącego 10 lat. Zmiana ICUR względem wariantu podstawowego wynosiła 92%,
- Odsetek pacjentów wyleczonych wynosi 0% - zmiana ICUR wynosiła 58%.

## 8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia zestawienie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 61. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.0: Wariant podstawowy			117 899 zł		7,84	6,25	1,59				
S.1: Rozkład występowania wznów miejscowych i uogólnionych łącznie dla obu ramion badania			120 774 zł		7,96	6,15	1,81		-14%		
S.2: Schemat dawkowania atezolizumabu 840mg/2 tyg.			117 899 zł		7,84	6,25	1,59		6%		
S.3: Schemat dawkowania atezolizumabu 1 680mg/4 tyg.			117 899 zł		7,84	6,25	1,59		12%		
S.4: Typ krzywej DFS – wykładnicza			126 307 zł		7,66	6,01	1,66		-6%		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.5: Typ krzywej DFS – Weibulla			122 979 zł		7,62	6,12	1,50		7%		
S.6: Typ krzywej DFS- log-normalny			116 976 zł		7,91	6,29	1,62		-3%		
S.7: Typ krzywej DFS- uogólniony gamma			110 499 zł		7,81	6,51	1,30		26%		
S.8: Typ krzywej DFS – Gompertza			112 447 zł		7,76	6,45	1,32		23%		
S.9: Typ krzywej DFS- gamma			124 401 zł		7,60	6,07	1,53		4%		
S.10: Typ krzywej DFS- KM z wykładniczym ogonem			128 751 zł		7,80	5,84	1,95		-22%		
S.11: Typ krzywej DFS- KM z ogonem Weibulla			124 377 zł		7,60	6,02	1,58		<1%		
S.12: Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-normalny			118 419 zł		7,96	6,20	1,77		-12%		
S.13: Typ krzywej DFS- KM z ogonem uog. gamma			110 201 zł		7,78	6,53	1,25		29%		
S.14: Typ krzywej DFS- KM z ogonem log-logistyczny			119 147 zł		7,83	6,17	1,67		-6%		
S.15: Typ krzywej DFS- KM z ogonem Gompertza			112 918 zł		7,73	6,41	1,32		21%		
S.16: Typ krzywej DFS- KM z ogonem gamma			126 136 zł		7,60	5,95	1,64		-4%		
S.17: Ograniczenie czasu immunoterapii 1 linii wznowy uog.			104 687 zł		7,84	6,25	1,59		2%		
S.18: Dyskontowanie kosztów i wyników			138 155 zł		10,53	8,19	2,34		-33%		

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.19: Zastosowanie immunoterapii w 2 linii leczenia wznowy			124 072 zł		7,84	6,25	1,59		-1%		
S.20: Ceny jednostkowe immunoterapii			172 977 zł		7,84	6,25	1,59		-10%		
S.21: Korekta o użyteczności w populacji ogólnej			117 899 zł		9,02	7,07	1,96		-19%		
S.22: Umieralność w populacji ogólnej wg danych z 2021 r.			116 837 zł		7,32	5,89	1,43		11%		
S.23: Źródło użyteczności w stanie DFS: <i>Manser 2006</i>			117 899 zł		7,12	5,69	1,43		11%		
S.24: Źródło użyteczności w stanie DFS: <i>Grutters 2010</i>			117 899 zł		7,72	6,16	1,56		2%		
S.25: Źródło użyteczności w stanie DFS: <i>Black 2014</i>			117 899 zł		7,59	6,05	1,53		4%		
S.26: Źródło użyteczności w stanie DFS: <i>Yang 2014</i>			117 899 zł		8,05	6,41	1,63		-3%		
S.27: Źródło użyteczności w stanie DFS: <i>Andreas 2018</i>			117 899 zł		7,69	6,14	1,56		2%		
S.28: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): <i>IM-power150</i>			117 899 zł		7,83	6,23	1,60		-1%		
S.29: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): <i>Chouaid 2013</i>			117 899 zł		7,82	6,22	1,60		-1%		

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.30: Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): <i>Andreas 2018</i>	████████	████████	117 899 zł	████████	7,82	6,21	1,60	████████	-1%	████████	████████
S.31: Cena punktu rozliczeniowego: średnia cena pktu w 2022 r. (bez wsp. koryg.)	████████	████████	106 102 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-2%	████████	████████
S.32: Cena punktu rozliczeniowego: średnia cena pktu w 2022 r. (ze wsp. koryg.)	████████	████████	109 503 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	-1%	████████	████████
S.33: Cena punktu rozliczeniowego: Wariant 1 AOTMiT	████████	████████	115 621 zł	████████	7,84	6,25	1,59	████████	<1%	████████	████████
S.34: Wygasanie efektu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,64	6,25	1,39	████████	16%	████████	████████
S.35: Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	90 797 zł	████████	7,78	6,15	1,63	████████	2%	████████	████████
S.36: Odsetek pacjentów otrzymujących 1 linię leczenia wznowy uogólnionej	████████	████████	140 987 zł	████████	7,89	6,34	1,55	████████	-2%	████████	████████
S.37: Możliwość zastosowania immunoterapii w leczeniu wczesnej wznowy w ramieniu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,85	6,25	1,60	████████	1%	████████	████████
S.38: Brak możliwości zastosowania immunoterapii w leczeniu wznowy w ramieniu ATEZO	████████	████████	117 899 zł	████████	7,78	6,25	1,53	████████	-9%	████████	████████

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wariant	Koszty- ATEZO [zł]	W tym refundacja Tecentriq [zł]	Koszty- BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- ATEZO	QALY- BSC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Tecentriq 1 200 mg [zł]	Progowa CZN Tecentriq 840 mg [zł]
S.39: Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej			115 560 zł		7,82	6,21	1,60		-1%		
S.40: Odsetek pacjentów otrzymujących 2 linię leczenia wznowy uogólnionej			120 239 zł		7,86	6,29	1,57		1%		
S.41: Horyzont analizy: 10 lat			112 096 zł		5,26	4,44	0,83		92%		
S.42: Horyzont analizy: 20 lat			117 328 zł		7,27	5,86	1,41		12%		
S.43: Horyzont analizy: 30 lat			117 874 zł		7,80	6,22	1,57		1%		
S.44: Min. odsetek wyleczonych pacjentów			149 132 zł		6,12	5,01	1,10		50%		
S.45: Max. odsetek wyleczonych pacjentów			112 871 zł		8,09	6,43	1,66		-5%		
S.46: Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 1L wznowy uogólnionej na podst. badania <i>IMpower150</i>			123 592 zł		7,83	6,27	1,56		1%		
S.47: Osiągnięcie wyleczenia w 60 miesiącu (bez wzrostu liniowego)			128 368 zł		7,26	5,77	1,49		8%		
S.48: Zestaw użyteczności z badania <i>Andreas 2018</i>			117 899 zł		7,63	6,02	1,60		-1%		
S.49: Czas leczenia ATEZO zgodnie z badaniem <i>IMpower110</i>			117 899 zł		7,84	6,25	1,59		-11%		

Największe zmiany w wartości ICUR uzyskano dla wariantów:

#### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



- 
- Scenariusz zakładający skrócenie horyzontu analizy do 10 lat – wartość ICUR wzrosła o 92%,
  - Scenariusz zakładający zmniejszenie odsetka pacjentów wyleczonych do 0% - wartość ICUR wzrosła o 50%,
  - Scenariusz nieuwzględniający dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych – obniżenie wartości ICUR o 33%.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 106). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

### 8.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 62. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

	ATEZO	BSC	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty [średnia (95% CI)]	██████████	114 657 zł (91 598; 142 806)	██████████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) [średnia (95% CI)]	7,776 (6,863; 8,483)	6,227 (5,336; 7,016)	1,549 (0,470; 2,566)
Lata życia (LY) [średnia (95% CI)]	9,985 (8,898; 10,787)	8,068 (7,007; 9,008)	1,917 (0,593; 3,157)
ICUR (za QALY)		██████████	
ICER (za rok życia)		██████████	

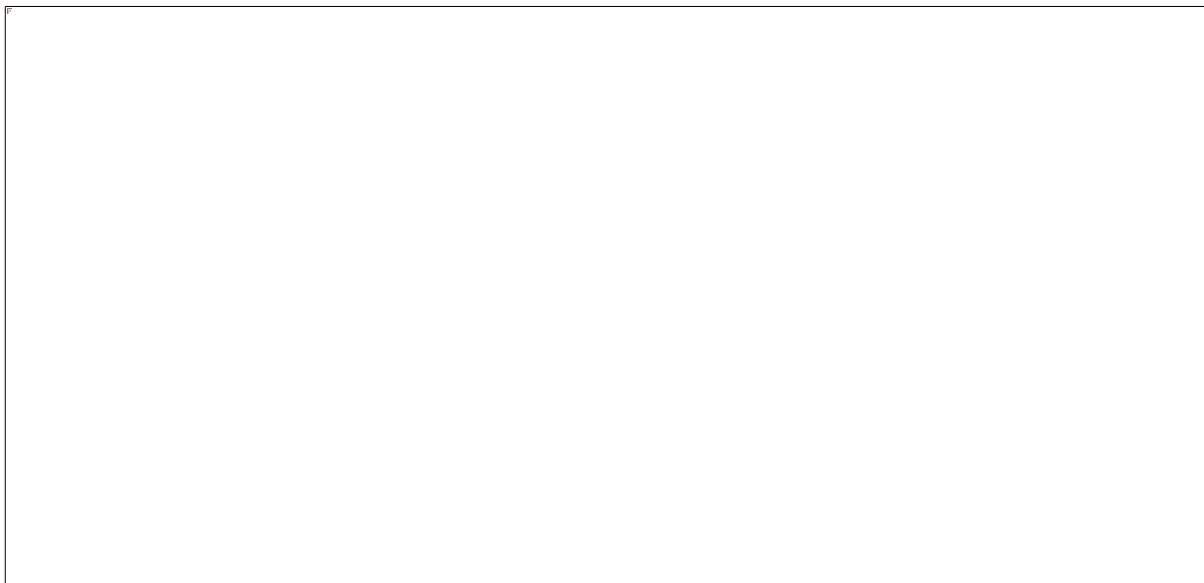
Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wynosi ██████████, na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości ██████████ i inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 1,55 QALY (w analizie podstawowej kolejno ██████████ i 1,59 QALY).

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

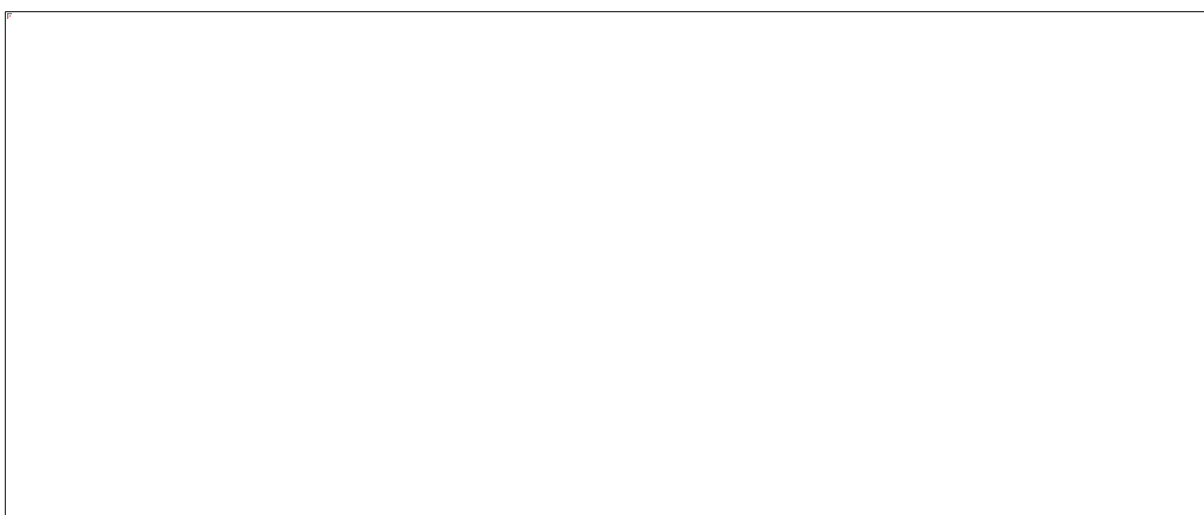
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wykres 20. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono następnie w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia atezolizumabem we wczesnym NDRP przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (175 926 zł/QALY) wynosi ██████████

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

### 8.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

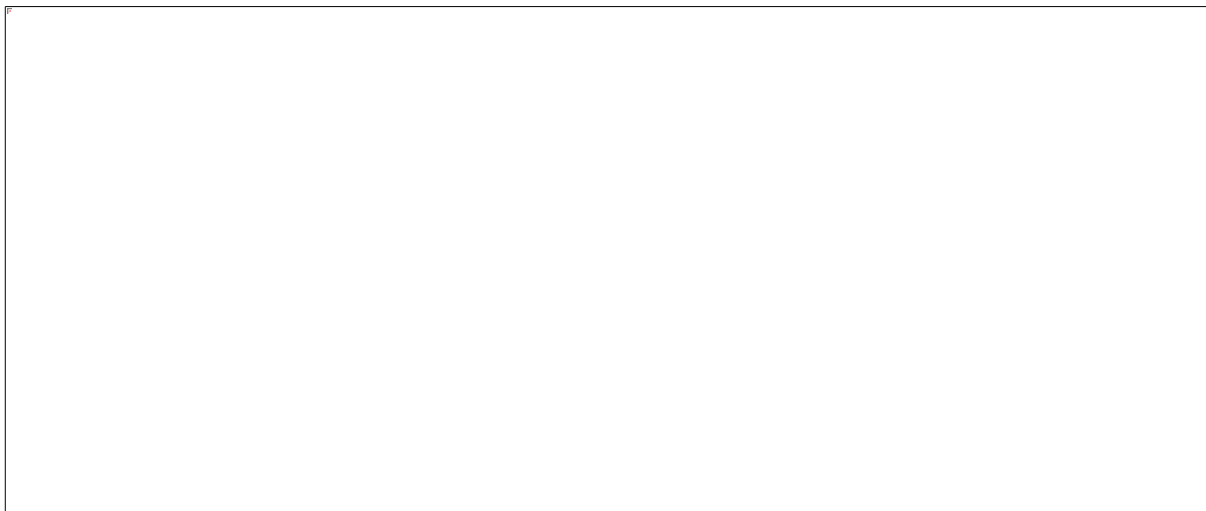
Tabela 63. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

	ATEZO	BSC	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty [średnia (95% CI)]	██████████	114 523 zł (90 207; 145 050)	██████████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) [średnia (95% CI)]	7,779 (6,891; 8,489)	6,224 (5,345; 7,000)	1,555 (0,501; 2,558)
Lata życia (LY) [średnia (95% CI)]	9,989 (8,945; 10,777)	8,063 (6,998; 8,989)	1,926 (0,630; 3,159)
ICUR (za QALY)		██████████	
ICER (za rok życia)		██████████	

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wynosi ██████████, na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości ██████████ i inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 1,56 QALY (w analizie podstawowej kolejno ██████████, 1,59 QALY).

Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności w wariantcie bez RSS przedstawia Wykres 22.

Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY), wnioskowana interwencja jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ██████████ bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej omówiono dodatkowo wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania.

### Krótki czas obserwacji przeżycia w badaniu *IMpower010*

Modelowanie czasu przeżycia wolnego od objawów choroby w ramieniu atezolizumabu i najlepszej opieki wspomagającej oparto na wynikach analizy DFS z badania *IMpower010* (punkt odcięcia danych z 21 stycznia 2021 r., *Felip 2021*). Maksymalny horyzont obserwacji wynosił 32 miesiące, natomiast w żadnym z ramion nie osiągnięto mediany DFS. Dopasowanie modeli parametrycznych w oparciu o mało zaawansowane dane o przeżyciu wolnym od objawów choroby wiąże się z niepewnością oszacowań, co stanowi ograniczenie wykonanej analizy. Jednakże krótki czas obserwacji badania jest standardową praktyką w przypadku badań klinicznych dla nowych wskazań. Ponadto w modelu zastosowano kilka korekt estymowanych krzywych, m.in. o umieralność w populacji ogólnej (szczegóły w Rozdziale 4.6.2), zwiększających realistyczność długookresowych projekcji modelu.

### Pochodzenie wartości użyteczności z różnych źródeł

Zgodnie z zaleceniami *AOTMiT 2016*, przygotowując analizę użyteczności kosztów, jeśli jest taka możliwość, powinien zostać wykorzystany zestaw użyteczności pochodzący z jednego badania. W głównym badaniu rejestracyjnym *IMpower010* nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności pacjentów. Wykorzystany model ekonomiczny obejmował różne stadia zaawansowania choroby, od raka wczesnego do drugiej linii leczenia wznowy przerzutowej, w związku z czym nie było możliwości pozyskania wartości dla wszystkich stanów z pojedynczego badania użyteczności. Z tego względu konieczne było wykorzystanie danych z różnych źródeł uzyskanych w wyniku wyszukiwania użyteczności w dostępnych publikacjach. Niepełna zgodność populacji oraz różne źródła pochodzenia danych mogą wpływać na niepewność przeprowadzonej analizy. Mocną stroną jest wykorzystanie w stanach wznowy uogólnionej użyteczności pochodzących z badania *IMpower110* dotyczącego leczenia atezolizumabem

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

zaawansowanego NDRP z ekspresją genu PD-L1  $\geq 50\%$  oraz fakt, że przeprowadzono szeroki przegląd systematyczny wartości użyteczności.

### Ograniczenie wynikające z liczebności populacji docelowej w badaniu RCT

W badaniu *IMpower010* randomizacji poddano 1 005 pacjentów w stadium IB-IIIa (wg klasyfikacji TNM v.7), u których wykonano pełną resekcję oraz otrzymali adjuwantowe leczenie chemioterapią (populacja ITT). Liczebność podgrupy zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi (pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*) była jednak stosunkowo niewielka ( $n = 209$ ), co może wpływać na jakość modeli przeżycia dopasowanych do danych pierwotnych z badania. Z drugiej strony należy podkreślić, że pomimo umiarkowanej liczebności ocenianej podgrupy, w badaniu *IMpower010* uzyskano w tej subpopulacji istotne statystycznie wydłużenie zarówno przeżycia wolnego od choroby - DFS (HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)) jak i przeżycia całkowitego – OS (HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78)) w ramieniu atezolizumabu.

### Ograniczenia w badaniu rejestracyjnym *IMpower010*

Analizę ekonomiczną oparto na danych pochodzących z badania rejestracyjnego *IMpower010* dla zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, ograniczenia wykonanego badania przekładają się na ograniczenia przeprowadzonej analizy. Dokładne omówienie ograniczeń badania *IMpower010* zawarto w analizie klinicznej *AKL Tecentriq 2022*.

## 10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej zastosowania atezolizumabu (immunoterapia, produkt leczniczy Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg) jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK* lub *ROS1*. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie randomizowane III fazy *IMpower010*, bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z najlepszą opieką wspomagającą, będącą obecną praktyką stosowaną u pacjentów po pełnej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

resekcji i adjuwantowej chemioterapii. Analizę przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

Analizę ekonomiczną wykonano w formie analizy kosztów użyteczności, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Uwzględniono rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowe wynoszące 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia wczesnego raka płuca.

W niniejszej analizie przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywnym z wykorzystaniem modelu o strukturze Markowa. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji, związane z przeżyciem bez objawów choroby, ewentualną wznową miejscową, uogólnioną oraz zgonem pacjenta. Przyjęte stany zdrowia w sposób realistyczny odwzorowują przebieg życia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) dla ocenianej interwencji oraz bez RSS. [REDACTED]

W analizie ekonomicznej uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty administracji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszych linii leczenia oraz koszty opieki końca życia. Najważniejszą kategorią kosztową był koszt lekowy leczenia atezolizumabem. Do oszacowania kosztów jednostkowych wykorzystano najbardziej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, natomiast zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs) określono w oparciu o badanie *IMpower010*.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były stabilne (największa zmiana ICUR nie przekraczała 10% względem wartości podstawowej). Parametrem, na którego zmianę model był najbardziej wrażliwy, było prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby u pacjentów przebywających w stanie wznowy miejscowej.

W analizie scenariuszowej uzyskano wzrost ICUR o 90% w wariancie zakładającym skrócenie horyzontu analizy do 10 lat. Drugim parametrem, którego testowanie znacząco wpłynęło na wartość ICUR był odsetek pacjentów całkowicie wyleczonych. Największą zmianę uzyskano dla odsetka pacjentów wynoszącego 0% (wzrost ICUR o 58%).

. Przeprowadzono również analizę probabilistyczną, w której wykonano 5 000 niezależnych iteracji. Uzyskane wyniki w niewielkim stopniu odbiegały od wyników uzyskanych w analizie podstawowej, jednakże rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji (wyznaczony 95% przedział ufności wyniósł 0,47-2,59 QALY). Wysoka zmienność jest spowodowana stosunkowo niewielką liczebnością podgrupy badania *IMpower010* zgodnej z populacją docelową analizy (n=209), co prowadziło do znaczących błędów standardowych parametrów estymowanych krzywych DFS. Dodatkowo fakt, że parametry krzywej ocenianej interwencji oraz komparatora losowane są jako niezależnie może zaburzać interpretację wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te cechują się prawdopodobnie znaczącą korelacją.

W celu potwierdzenia wiarygodności długookresowych projekcji przeżycia w modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną. Porównano ze sobą odsetki pacjentów w stanie DFS oraz odsetki OS dla BSC z danymi zawartymi w odnalezionym badaniu *ANITA*. Wyniki walidacji opisano w Rozdziale 5.3. Wskazują one, że modelowanie jest względnie zgodne z wynikami przedstawionymi w badaniu, co ma kluczowe znaczenie w kontekście przyjętych w modelu założeń oraz jego struktury, w ramach których przeprowadzono modelowanie. Podobnie, uzyskany w modelu efekt ocenianej interwencji w zakresie zwiększenia odsetków 3- i 5-letniego przeżycia całkowitego był zbliżony do raportowanego w zaktualizowanej analizie przeżycia w badaniu *IMpower010*.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji we wskazaniu uzupełniającego leczenia wczesnego NDRP zidentyfikowano trzy analizy oceniane przez zagraniczne agencje HTA – w Kanadzie (*CADTH 2022*), Szkocji (*SMC 2022*) oraz Anglii i Walii (*NICE 2022*). We wszystkich analizach wykorzystano zbliżony model Markowa w dożywotnim horyzoncie, oparty na wynikach (DFS) z badania *IMpower010*. Podobnie jak w niniejszym modelu, komparatorem dla ocenianej interwencji była uważana obserwacja (brak leczenia uzupełniającego) i BSC. W żadnej z analiz nie przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wyników zdrowotnych w postaci QALY, w dwóch raportach podano jedynie inkrementalny zysk w latach życia wynoszący 2,49-2,58 LYG (*SMC 2022*, *NICE 2022*). Efekt netto atezolizumabu otrzymany w niniejszej analizie (1,96 LYG) był nieco niższy niż w odnalezionych publikacjach, co może wynikać z wyboru innych modeli przeżycia oraz różnej struktury leczenia wznowy w poszczególnych krajach.

## 11 Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że atezolizumab w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  jest interwencją skuteczniejszą oraz bardziej kosztowną od obecnie stosowanej najlepszej opieki wspomagającej. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 176 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq pozwoli na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 1,59 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (w wariancie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka płuca we wczesnym stadium po pełnej resekcji i leczeniu chemioterapią nie mają dostępu do dalszego aktywnego leczenia. Obecna praktyka ograniczona jest do monitorowania stanu zdrowia pacjentów. Wprowadzenie do refundacji atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym [REDACTED] [REDACTED] stanowi odpowiedź na potrzeby zastosowania dalszego leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby – średnio o prawie 2 lata oraz poprawy jakości ich życia poprzez przedłużenie czasu spędzanego przez pacjentów w stanach o niskiej aktywności choroby.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 64. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



[Redacted text block]

[Redacted text block]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	

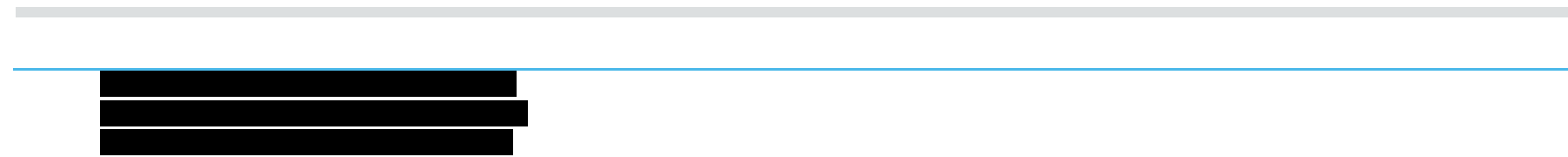
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 12.3 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 66. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
<b>Parametry związane z kosztami leków</b>			
Cena jednostkowa interwencji: atezolizumab = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G19 i K19	Koszt atezolizumabu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa interwencji: atezolizumab = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G19 i K19	Wzrost kosztu atezolizumabu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa cisplatyny = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G23 i K23	Koszt cisplatyny = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa cisplatyny = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G23 i K23	Wzrost kosztu cisplatyny; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa winorelbint = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G24 i K24	Koszt winorelbinty = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa winorelbint = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G24 i K24	Wzrost kosztu winorelbinty; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa pembrolizumabu = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G31 i K31	Koszt pembrolizumabu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa pembrolizumabu = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G31 i K31	Wzrost kosztu pembrolizumabu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie

### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Cena jednostkowa pemetreksedu = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G32 i K32	Koszt pemetreksedu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa pemetreksedu = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G32 i K32	Wzrost kosztu pemetreksedu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa docetakselu = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G36 i K36	Koszt docetakselu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa docetakselu = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G36 i K36	Wzrost kosztu docetakselu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa niwolumabu = 0	Arkusz „Cost inputs”, komórki G37 i K37	Koszt niwolumabu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Cena jednostkowa niwolumabu = x 2	Arkusz „Cost inputs”, komórki G37 i K37	Wzrost kosztu niwolumabu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
<b>Parametry związane z innymi kosztami</b>			
Koszt radioterapii = 0	c_rt_fraction	Koszt radioterapii = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Koszt radioterapii = x 2	c_rt_fraction	Wzrost kosztu radioterapii; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie
Koszt tomografii = 0	c_ct_scan	Koszt tomografii = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117)	potwierdzenie

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Koszt tomografii = x 2	c_ct_scan	Wzrost kosztu tomografii; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt jednostkowy diagnostyki w programie lekowym = 0	c_diag_p	Koszt diagnostyki = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt jednostkowy diagnostyki w programie lekowym = x 2	c_diag_p	Wzrost kosztu diagnostyki; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt jednostkowy oceny skuteczności chemioterapii = 0	c_chem_m	Koszt oceny skuteczności chemioterapii = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt jednostkowy oceny skuteczności chemioterapii = x 2	c_chem_m	Wzrost kosztu oceny skuteczności chemioterapii; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu = 0	Arkusz „Ceny PL”, komórka E53	Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu = x 2	Arkusz „Ceny PL”, komórka E53	Wzrost kosztu hospitalizacji związanej z wykonaniem programu; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = 0	Arkusz „Ceny PL”, komórka E91	Koszt podania leków w chemioterapii = 0; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = x 2	Arkusz „Ceny PL”, komórka E91	Wzrost kosztu podania leków w chemioterapii; inne koszty bez zmian (arkusz „Results Table”, tabela G17:I117	potwierdzenie
<b>Parametry związane z horyzontem analizy</b>			

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Skrócenie horyzontu analizy (do 5 lat)	t_horizon	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	potwierdzenie
Skrócenie horyzontu analizy (do 20 lat)	t_horizon	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	potwierdzenie

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## 12.4 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2019 rok (*GUS 2020*).

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na lata 2020 i 2021 (*GUS 2021, GUS 2022*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tych latach zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat. Wykorzystywanie danych z lat 2020 i 2021 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii jest trwały i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniami na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok (*GUS 2020*), natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dane za 2021 r. (*GUS 2022*).

Tabela 67. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2020, GUS 2022*).

Wiek	Dane za 2019 rok		Dane za 2021 rok	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc) na cykl modelu (1 miesiąc)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc) na cykl modelu (1 miesiąc)
61	0,0175	0,0074	0,0205	0,0087
62	0,0191	0,0081	0,0225	0,0097
63	0,0208	0,0088	0,0247	0,0107
64	0,0226	0,0096	0,027	0,0119
65	0,0244	0,0104	0,0294	0,0131
66	0,0263	0,0114	0,032	0,0143
67	0,028	0,0124	0,0346	0,0157
68	0,0298	0,0135	0,0372	0,0173
69	0,0316	0,0147	0,04	0,0189
70	0,0334	0,016	0,0428	0,0207
71	0,0355	0,0175	0,0458	0,0227
72	0,0378	0,0192	0,0491	0,025
73	0,0403	0,0211	0,0528	0,0274

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wiek	Dane za 2019 rok		Dane za 2021 rok	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)
74	0,0431	0,0231	0,0568	0,0302
75	0,0463	0,0254	0,0612	0,0332
76	0,0498	0,0278	0,0661	0,0366
77	0,0537	0,0304	0,0714	0,0404
78	0,0581	0,0334	0,0771	0,0447
79	0,0633	0,0371	0,0834	0,0495
80	0,0695	0,0419	0,0903	0,0551
81	0,0767	0,0479	0,0982	0,0615
82	0,0854	0,0556	0,1071	0,0691
83	0,0951	0,0646	0,1171	0,0779
84	0,1052	0,0744	0,1282	0,0879
85	0,1153	0,0845	0,1403	0,0991
86	0,1252	0,0947	0,153	0,1114
87	0,135	0,105	0,1661	0,1246
88	0,1452	0,1156	0,1795	0,1384
89	0,1562	0,1271	0,1931	0,1529
90	0,1684	0,1396	0,2069	0,168
91	0,1822	0,1539	0,221	0,1838
92	0,1968	0,1691	0,2354	0,2002
93	0,2123	0,1853	0,25	0,2173
94	0,2286	0,2025	0,2649	0,2348
95	0,2458	0,2207	0,28	0,2528
96	0,2638	0,2398	0,2951	0,271
97	0,2827	0,2599	0,3103	0,2893
98	0,3023	0,2809	0,3254	0,3076
99	0,3227	0,3028	0,3403	0,3257
100	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
101	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
102	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
103	0,3438	0,3255	0,355	0,3435

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Wiek	Dane za 2019 rok		Dane za 2021 rok	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc) na cykl modelu (1 miesiąc)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Prawdopodobieństwo zgonu w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc) na cykl modelu (1 miesiąc)
104	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
105	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
106	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
107	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
108	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
109	0,3438	0,3255	0,355	0,3435
110	0,3438	0,3255	0,355	0,3435

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktów leczniczych Tecentriq 1200 mg (programy lekowe B.5. i B.6) i Tecentriq 840 mg (program lekowy B.6).....	20
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego NDRP.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Pubmed.....	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu NDRP – Cochrane Library. ....	24
Tabela 5. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej <i>CADTH 2022</i> i <i>SMC 2022</i> . ....	26
Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	35
Tabela 7. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących DFS w ramieniu atezolizumabu (podgrupa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC oraz wykluczeniem mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i> ).....	37
Tabela 8. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących DFS w ramieniu BSC (podgrupa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC oraz wykluczeniem mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i> ). ....	38
Tabela 9. Rozkład przeżycia w DFS dla obu ramion. ....	39
Tabela 10. Liczba i odsetek zdarzeń DFS w badaniu <i>IMpower010</i> (podgrupa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC oraz wykluczeniem mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i> ). ....	42
Tabela 11. Prawdopodobieństwo przejścia z 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP do kolejnych stanów ( <i>IMpower 110</i> , <i>IMpower150</i> ). ....	47
Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w drugiej linii leczenia NDRP ( <i>OAK</i> ). ....	50
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ , leczonych ATEZO ( <i>IMpower010</i> ) .....	53
Tabela 14. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach leczenia ATEZO w badaniu <i>IMpower010</i> (schemat 3-tygodniowy; podgrupa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ , bez obecności mutacji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> ).....	54
Tabela 15. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach leczenia (wariant podstawowy i scenariusze z alternatywnymi schematami dawkowania). ....	55
Tabela 16. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	58
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	58
Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....	61
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).....	78
Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej ( <i>Golicki 2021</i> ). ....	78

### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

Tabela 21. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r. ....	80
Tabela 22. Cena jednostkowa produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu adjuwantowym niezaawansowanego NDRP (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).....	81
Tabela 23. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego. ....	82
Tabela 24. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 1l do NFZ 31/2023/DGL). ....	83
Tabela 25. Wycena diagnostyki genetycznej (zał. 1c do NFZ 21/2023/DSOZ). ....	83
Tabela 26. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem NDRP po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC.....	84
Tabela 27. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z monitorowaniem NDRP ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ). ....	84
Tabela 28. Miesięczny koszt badań TK po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC. ....	85
Tabela 29. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP po zakończeniu leczenia ATEZO i w ramieniu BSC.....	85
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ ( <i>IMpower010</i> , <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ).....	86
Tabela 31. Schematy dawkowania chemioterapii (leczenie radykalne / paliatywne) i radioterapii (leczenie radykalne) w leczeniu wznowy miejscowej lub regionalnej.....	87
Tabela 32. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.....	88
Tabela 33. Świadczenia związane z podaniem i monitorowaniem skuteczności chemioterapii (NFZ 44/2022/DGL, NFZ 17/2022/DGL).....	88
Tabela 34. Świadczenia związane z radioterapią i oceną skuteczności chemioterapii. ....	88
Tabela 35. Miesięczny koszt badań TK we wznowie miejscowej (leczenie radykalne).....	89
Tabela 36. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP we wznowie miejscowej (leczenie radykalne / paliatywne). ....	89
Tabela 37. Udział schematów leczenia w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP.....	91
Tabela 38. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg pembrolizumabu. ....	91
Tabela 39. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia NDRP.....	92
Tabela 40. Schematy dawkowania leków w 2. linii leczenia NDRP. ....	92
Tabela 41. Miesięczny koszt badań TK we wznowie uogólnionej (1 linia leczenia). ....	93
Tabela 42. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej (1 linia leczenia). ....	93
Tabela 43. Schematy dawkowania leków w 2. linii leczenia NDRP. ....	94
Tabela 44. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii 2. linii leczenia NDRP.....	94
Tabela 45. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej (2 linia leczenia). ....	95
Tabela 46. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem <i>IMpower010</i> . ....	98
Tabela 47. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie DFS w porównaniu z badaniem <i>ANITA</i> . ....	99

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



Tabela 48. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem <i>ANITA</i> . .....	100
Tabela 49. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	102
Tabela 50. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.....	106
Tabela 51. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.....	108
Tabela 52. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA. ....	111
Tabela 53. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	113
Tabela 54. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	113
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	117
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	118
Tabela 57. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa). ....	119
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	121
Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	124
Tabela 60. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	127
Tabela 61. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	132
Tabela 62. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	138
Tabela 63. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	140
Tabela 64. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	146
Tabela 65. Projekt programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”. ....	147
Tabela 66. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy. ....	152
Tabela 67. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2020, GUS 2022</i> ). ....	156

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq.....	25
Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego NDRP.....	33
Wykres 3. Ocena proporcjonalności hazardów w ramionach ATEZO i BSC ( <i>IMpower010</i> ).....	36
Wykres 4. Modele parametryczne rozkładu przeżycia w stanie DFS (ramię ATEZO).....	37
Wykres 5. Modele parametryczne rozkładu przeżycia w stanie DFS (ramię BSC). ....	38
Wykres 6. Rozkład pacjentów w ramieniu ATEZO i BSC przebywających w stanie DFS (model parametryczny log-logistyczny).....	40
Wykres 7. Rozkład pacjentów w ramieniu ATEZO i BSC przebywających w stanie DFS z uwzględnieniem korekty (model parametryczny log-logistyczny).....	41
Wykres 8. Wykresy Kaplana-Meiera dla stanu PFS ( <i>Nakamichi 2017</i> ). ....	44
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS ( <i>Kruser 2014</i> ). ....	45
Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące całkowitego przeżycia leczonych i nieleczonych w 1.linii leczenia zaawansowanego NDRP ( <i>Wong 2016</i> ). ....	49
Wykres 11. Porównanie miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej skorygowanej o wiek. ....	52
Wykres 12. Całkowite przeżycie w modelu w ramieniu ATEZO i BSC. ....	52
Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem NDRP. ....	59
Wykres 14. Skumulowana częstość występowania zdarzeń w stanie DFS. ....	114
Wykres 15. Skumulowany odsetek pacjentów, u których nastąpiła wznowa choroby. ....	115
Wykres 16. Odsetek pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia, ramię ATEZO. ....	116
Wykres 17. Odsetek pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia, ramię BSC. ....	117
Wykres 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS ..... 123	123
Wykres 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS. ....	126
Wykres 20. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).....	139
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).....	139
Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).....	140

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

## Piśmiennictwo

- AE Opdivo 2015** HealthQuest Sp. z o.o. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Warszawa, listopad 2015  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 107/2016  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc>
- AE Tecentriq 2018** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. Kraków 2018  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 16/2018  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>
- AE Tecentriq 2021** Aestimo s.c. TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. Kraków 2021  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 28/2022  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>
- AKL Tecentriq 2022** ██████████ Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- Andreas 2018** Andreas, S., Chouaid, C., Danson, S., Siakpere, O., Benjamin, L., Ehness, R., ... Kontoudis, I. (2018). Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCa-BIS). Lung Cancer. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007
- Antonia 2017** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT OT.4231.38.2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.38.2022. Data ukończenia: 9 listopada 2022 r.

### TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- AOTMiT Tagrisso 18/2022** AOTMiT. Tagrisso, Osimertinibum, Tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058; Tagrisso, Osimertinibum, Tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065. Wskazanie: we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Dostępne online pod adresem: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7672-18-2022-zlc> Data ostatniego dostępu: 20.07.2022 r.
- APD Tecentriq 2022** ██████████ Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- ASCO-CCO 2022** Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 1;40(10):1127-1129. Dostępne online pod adresem: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/10226> Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.
- Barni 2015** Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L; RIGHT-3 study group. 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.* 2015 Nov;90(2):234-42. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.005. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26314614.
- Black 2014** Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, Naeim A, Church TR, Silvestri GA, Gorelick J, Gatsonis C; National Lung Screening Trial Research Team. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1793-802.
- Blom 2020** Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.
- Bradbury 2008** Bradbury, P., Jang, R., Isogai, P., Ng, R., Mittmann, N., Evans, W., ... Leighl, N. (2008). PCN58 A COST UTILITY ANALYSIS OF ERLOTINIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). *Value in Health*, 11(3), A72. doi:10.1016/s1098-3015(10)70236-9
- CADTH 2022** CADTH. Atezolizumab. Project Number: PC0269-000. Last Updated : April 14, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/atezolizumab> Data ostatniego dostępu: 13.07.2022 r.
- Cerfolio 2018** Cerfolio, R., Ghanim, A., Dylewski, M., Veronesi, G., Spaggiari, L., & Park, B. (2018). The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 778-786.
- Chen 2010** Chen E, Buerki C, Saad F, Laouri M. Initial evaluation of the health economic impact of a prognostic 15-gene expression-based signature in early-stage NSCLC patient management. *J Thorac Oncol.* 2010;5:S241.
- Chevalier 2013** Chevalier, J., Le Lay, K., & de Pouvourville, G. (2013). Health State Utility Values in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Value in Health*, 16(7), A419. doi:10.1016/j.jval.2013.08.550
- Chi 2019** Chi, A., Fang, W., Sun, Y., & Wen, S. (2019). Comparison of long-term survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer after surgery vs stereotactic body radiotherapy. *JAMA Network Open*, e1915724.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013 Aug;8(8):997-1003. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b. PMID: 23787802.
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
- Cortellini 2018** Cortellini, A., Palumbo, P., Porzio, G., Verna, L., Giordano, A. V., Masciocchi, 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. *Thoracic Cancer.* doi:10.1111/1759-7714.12870
- Dansk 2016** Dansk, V., Large, S., Bertranou, E., Bodnar, C., Dyer, M., & Ryan, J. (2016). A Review of Health State Utility Values Used in UK Nice Appraisals in Advanced NSCLC. *Value in Health,* 19(7), A745. doi:10.1016/j.jval.2016.09.2278
- DGHO 2021** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0EW6AG>  
Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.
- DGL 01/03/2023** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html>
- DGL 02/09/2022** 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 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- Douillard 2006** Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):719-27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):797. PMID: 16945766.
- Doyle 2008** Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008 Dec;62(3):374-80. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.03.019. Epub 2008 May 8. PMID: 18467000.
- ESMO 2020** ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>  
Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- ESMO 2021** Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1637-1642. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2> Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.
- Felip 2021** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-1357. Erratum in: *Lancet.* 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
- Galetta 2011** Galetta D, Pisconti S, Cinieri S, Pappagallo GL, Gebbia V, Borsellino N, Maiello E, Rinaldi A, Montrone M, Rizzo P, Marzano N, Sasso N, Febbraro A, Colucci G. Induction pemetrexed and cisplatin followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: a quality of life-oriented randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (ERACLE). *Clin Lung Cancer.* 2011 Nov;12(6):402-6. doi: 10.1016/j.clcc.2011.06.006. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21831718.
- Galetta 2015** Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Logroscino A, Rizzi D, Di Maio M, Colucci G. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clin Lung Cancer.* 2015 Jul;16(4):262-73. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25582493.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- Gridelli 2012** Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Middleton G, Corral J, Winfree K, Melemed S, Zimmermann A, John W, Beyrer J, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Nov;7(11):1713-21. doi: 10.1097/JTO.0b013e318267cf84. PMID: 23059776.
- Grutters 2010** Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2010 Oct;65(10):903-7. doi: 10.1136/thx.2010.136390. PMID: 20861294.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. Data publikacji 26.07.2021 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 roku. Data publikacji 29.07.2021 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- GUS 28/10/2022** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>
- Ha 2018** Ha TV, Hoang MV, Vu MQ, Hoang NT, Khuong LQ, Vu AN, Pham PC, Vu CV, Duong LH. Willingness to pay for a quality-adjusted life year among advanced non-small cell lung cancer patients in Viet Nam, 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19379. doi: 10.1097/MD.00000000000019379. PMID: 32118784; PMCID: PMC7478749.
- Hirsh 2013** Vera Hirsh, Jacques Cadranel, Xiuyu Julie Cong, Diane Fairclough, Henrik W. Finnern, Robert M. Lorence, Vince A. Miller, Michael Palmer, James Chih-Hsin Yang, Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a Randomized Phase IIb/III Trial (LUX-Lung 1), *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 8, Issue 2, 2013, Pages 229-237, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182773fce>.
- Huang 2017** Min Huang, Yanyan Lou, James Pellissier, Thomas Burke, Frank Xiaoqing Liu, Ruifeng Xu & Vamsidhar Velcheti (2017) Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States, *Journal of Medical Economics*, 20:2, 140-150, DOI: 10.1080/13696998.2016.1230123
- Huang 2019** Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- INNOWO 2020** Raport INNOWO. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych: Chorostowska J i in. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych. <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf>
- Iyer 2013** Iyer S, et al. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.008>
- Jang 2010** Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12):1953-7. doi: 10.1097/jto.0b013e3181f77a6a. PMID: 21155140.
- Janssen-Heijnen 2012** Janssen-Heijnen, M., van Steenbergen, L., Steyerberg, E., Visser, O., De Ruyscher, D., & Groen, H. (2012). Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Thoracic Oncology*, P496-502.
- Janssen-Heijnen 2022** Janssen-Heijnen ML, van Steenbergen LN, Steyerberg E, Visser O, De Ruyscher DK, Groen HJ. Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *J Thorac Oncol*. 2012 Mar;7(3):496-502. doi: 10.1097/JTO.0b013e318241f80b. PMID: 22246194
- Jeppesen 2018** Jeppesen SS, Matzen LE, Brink C, Bliucukiene R, Kasch S, Schytte T, Kristiansen C, Hansen O. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2018 Nov;9(6):575-582. doi: 10.1016/j.jgo.2018.05.009. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29871849.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- Jiang 2022** Jiang M, Liu C, Ding D, Tian H, Yu C. Comparative Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Studies. *Front Oncol.* 2022 May 10;12:827050.
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2016 Apr 12;14:60. doi: 10.1186/s12955-016-0455-1. PMID: 27072351; PMCID: PMC4830017.
- Kruser 2014** Kruser, T., McCabe, B., Mehta, M., Khuntia, D., Campbell, T., Geye, H., & Cannon, G. (2014). Reirradiation for locoregionally recurrent lung cancer: outcomes in small cell and non-small cell lung carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 70-76.
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Nowotwory klatki piersiowej. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(1):1-41.
- Lal 2015** Lal R, Hillerdal GN, Shah RN, Crosse B, Thompson J, Nicolson M, Vikström A, Potter VA, Visseren-Grul C, Lorenzo M, D'yachkova Y, Bourayou N, Summers YJ. Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Aug;89(2):154-60. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.05.003. Epub 2015 May 12. PMID: 26101013.
- Majem 2021** Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, Bueno TM, Bernabé-Caro R, Parente DP, Ruiz-Gracia P, Arroyo MM, Paz-Ares L. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021 Mar 26;10(7):1365.
- Manser 2006** Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan SA, Campbell DA. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. *Lung Cancer.* 2006 Aug;53(2):217-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.05.002. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16765475.
- Marine 2020** Sivignon Marine, Roze Stéphane, Plommet Nicolas, Federico Felizzi, Noman Paracha, Mazaleyrat Benjamin & Maurice Perol (2020) Cost-effectiveness of atezolizumab versus docetaxel and nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer as a second line in France, *Journal of Medical Economics*, 23:5, 464-473, DOI: 10.1080/13696998.2020.1718156
- Meregaglia 2019** Meregaglia M, Borsoi L, Cairns J, Tarricone R. Mapping health-related quality of life scores from FACT-G, FАACT, and FACIT-F onto preference-based EQ-5D-5L utilities in non-small cell lung cancer cachexia. *Eur J Health Econ.* 2019 Mar;20(2):181-193. doi: 10.1007/s10198-017-0930-6. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948436; PMCID: PMC6438942.
- Mouillet 2021** Mouillet, G., Monnet, E., Milleron, B., Puyraveau, M., Quoix, E., David, P., . . . Westeel, V. (2021). Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 841-849.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/02/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza



- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84. PMID: 18939982; PMCID: PMC2579282.
- Nafees 2017** Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26990789.
- Naik 2016** Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z. PMID: 27567613.
- Nakamichi 2017** Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ito Y, Watanabe SI, Ohe Y. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):e441-e448. doi: 10.1016/j.clcc.2017.05.005. Epub 2017 May 10. PMID: 28583380.
- NCCN 3.2022** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022 — March 16, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.  
Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.
- NCI 2022** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Dostępne online pod adresem: [https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#\\_484247\\_toc](https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc)  
Data ostatniego dostępu: 12.07.2022 r.
- NCPE 2022** NCPE. Atezolizumab (Tecentriq®) for adjuvant treatment of NSCLC. HTA ID: 22036. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nsclc-hta-id-22036/>  
Data ostatniego dostępu: 13.07.2022 r.
- NFZ 01/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 12/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20-01-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 17/2022/DGL** ZARZĄDZENIE NR 17/2022/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 171/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 171/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22-12-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 21/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31-01-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 31/2023/DGL** Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa NDZ z dnia 13-02-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NFZ 44/2022/DGL** Zarządzenie Nr 44/2022/DGL dnia 07-04-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

## TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- NICE 2022** Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA823]. Published: 28 September 2022  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta823/evidence/committee-papers-pdf-11201685661>
- Novello 2015** Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Feb;51(3):317-26. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.015. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25534294.
- Paracha 2018** Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8. PMID: 30208899; PMCID: PMC6134713.
- Polyzoi 2022** Polyzoi M, Sandhu H, Maervoet J, Yuan Y, Chaudhary MA, Varol N, Lee A, Dale P, Jones C, Lubinga SJ, Penrod JR. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):660-668. doi: 10.1080/13696998.2022.2048573. Update in: *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):703-711. PMID: 35658806.
- Reck 2015** Reck, M., Coon, C., Taylor, F., Derosa, M., Penrod, J. R., Dastani, H., ... Gralla, R. J. (2015). 460PEvaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. *Annals of Oncology*, 26(suppl 9), ix141.1–ix141. doi:10.1093/annonc/mdv532.44
- Rittmeyer 2016** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontiera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13. Erratum in: *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):e5. PMID: 27979383; PMCID: PMC6886121.
- Rui 2022** Rui M, Fei Z, Wang Y, Zhang X, Ma A, Sun H, Li H. Cost-effectiveness analysis of sintilimab+chemotherapy versus camrelizumab+chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):618-629. doi: 10.1080/13696998.2022.2071066. PMID: 35475459.
- Schuetz 2012** Schuetz W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*. 2012 Jan 13;12:14. doi: 10.1186/1471-2407-12-14. PMID: 22244076; PMCID: PMC3293714.
- SEOM 2018** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3-17.
- Shen 2018** Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/ce-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
- Simeone 2019** Simeone, J. C., Nordstrom, B. L., Patel, K., & Klein, A. B. (2019). Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Medicine*, 3491-3502.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza

- SMC 2022** The Scottish Medicines Consortium (SMC). Atezolizumab 840mg and 1,200mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq®). SMC2492. Published 08 August 2022
- Sonoda 2019** Sonoda, D., Matsuura, Y., Ichinose, J., Nakao, M., Ninomiya, H., Mun, M., Okumura, S. (2019). Ultra-late recurrence of non-small cell lung cancer over 10 years after curative resection. *Cancer Management and Research*, 6765–6774.
- Sonoda 2020** Sonoda, D., Matsuura, Y., Kondo, Y., Ichinose, J., Nakao, M., Ninomiya, H., Mun, M. (2020). Characteristics of surgically resected non-small cell lung cancer patients with post-recurrence cure. *Thoracic Cancer*, 3280-3288.
- Tabberer 2006** Tabberer, M & Stamuli, Eugena & Walker, M & Summerhayes, M & Lees, Michael. (2006). Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): A community study. *Value in Health - VALUE HEALTH*. 9. 10.1016/S1098-3015(10)63502-4.
- Tramontano 2015** Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):371-87. doi: 10.1177/0272989X15570364. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670839; PMCID: PMC8513729.
- Trippoli 2001** Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. *Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. Pharmacoeconomics*. 2001;19(8):855-63. doi: 10.2165/00019053-200119080-00007. PMID: 11596837.
- UR NFZ 19/2022** UCHWAŁA Nr 19/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 września 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- van den Hout 2006** van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Dec 20;98(24):1786-94. doi: 10.1093/jnci/djj496. PMID: 17179480.
- Wakelee 2022** Wakelee H, Altorki N, Felip E, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Sugawara S, Fan Y, Kenmotsu H, Chen Y-M, Deng Y, Wu F, McNally V, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. IMpower010: Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 9S, S2. Abstract No PL03.09.  
Abstrakt konferencyjny i prezentacja zaprezentowane na konferencji IASLC World Conference on Lung Cancer 2022.
- Wong 2016** Wong, M. L., McMurry, T. L., Stukenborg, G. J., Francescatti, A., Amato-Martz, C., Schumacher, J. R., Kozower, B. D. (2016). Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*, 108-117.
- Wood 2019** Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res*. 2019 Jul;28(7):1849-1861. doi: 10.1007/s11136-019-02152-6. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30825160; PMCID: PMC6571083.
- Yalçın Balçık 2016** Yalçın Balçık P, Şahin B. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed and gemcitabine treatment for advanced nonsmall cell lung cancer in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016 Jan 5;46(1):152-8. doi: 10.3906/sag-1408-4. PMID: 27511349.

- Yang 2014** Yang SC, Lai WW, Chang HY, Su WC, Chen HH, Wang JD. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. *Lung Cancer*. 2014 Oct;86(1):96-101. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.006. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25178685.
- Yang 2019** Yang SC, Kuo CW, Lai WW, Lin CC, Su WC, Chang SM, Wang JD. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *J Thorac Oncol*. 2019 Nov;14(11):1892-1900. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.007. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31352073.
- Yoo 2021** Yoo JE, Han K, Shin DW, et al. Conditional relative survival and competing mortality in patients who underwent surgery for lung cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2021;148(3):626-636. doi:10.1002/ijc.33239