

Analiza Ekonomiczna

TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych

w leczeniu chorych na raka płuca

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 marca 2024 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny	12
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	20
4.2 Perspektywa analizy.....	22
4.3 Horyzont czasowy	22
4.4 Długość cyklu modelu	23
4.5 Dyskontowanie	23
4.6 Schemat obliczeń w modelu	24
4.7 Ocena kosztów.....	30
4.7.1 Koszty atezolizumabu.....	31
4.7.1.1 Ceny jednostkowe	31
4.7.1.2 Dawkowanie leków.....	32
4.7.1.3 Koszty cykliczne (tygodniowe)	34
4.7.2 Koszty podania atezolizumabu	34
4.7.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	36
5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	38
5.1 Analiza podstawowa	38
5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	40
6 Walidacja modelu.....	42
6.1.1 Walidacja wewnętrzna	42
6.1.2 Walidacja konwergencji	42

6.1.3	Walidacja zewnętrzna	42
7	Wyniki analizy podstawowej	42
7.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	42
7.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	42
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	45
7.2	Analiza progowa	47
8	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW) dla CMA.....	48
8.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	49
8.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	52
9	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	54
10	Ograniczenia analizy	55
11	Dyskusja	57
12	Wnioski końcowe	58
13	Załączniki.....	59
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	59
13.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	59
13.2.1	Metodyka.....	59
13.2.1.1	Cel	59
13.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	59
13.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	60
13.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	61
13.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA	62
13.3	Wyniki analizy wrażliwości ATEZO SC vs pojedyncze schematy dawkowania ATEZO IV	63
13.3.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	63
13.3.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	66
13.4	Walidacja projekcji modeli TTOT dla wskaźników 1L NDRP i 2L NDRP do danych rzeczywistych NFZ	70
	Spis Tabel	73
	Spis Wykresów	75
	Piśmiennictwo	76

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	Atezolizumab
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
CH	Cena hurtowa
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTH	Chemioterapia
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IV	Preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PEMBRO	pembrolizumab
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

QALY	wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RP	Rak płuca
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SC	Podanie podskórne (z ang. <i>subcutaneous</i>)
TC	komórki guza (z ang. <i>tumour cells</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to off treatment</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UR	Uchwały Rady

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, udostępnianego zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq® podawanego w postaci infuzji dożylniej.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq, 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34”).

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli chorzy na:

- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-

L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, w monoterapii (leczenie adiuwantowe NDRP);

- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w monoterapii (1L NDRP);
- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii (2L NDRP);
- Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w chorobie rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd) (1L DRP).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą stosowania produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w schemacie dawkowania 1875 mg co 3 tyg., w tym samym zakresie wskazań, w których aktualnie refundowany jest atezolizumab we wlewie dożylnym (ATEZO IV; produkty lecznicze Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)” (MZ 11/12/2023).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq SC 1875 mg, zawierający atezolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowane przeciwko PD-L1. Jako komparator dla

leku Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym przyjęto atezolizumab do podawania dożylnego (Tecentriq IV) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią (tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej), w następujących schematach: 1200 mg co 3 tygodnie lub 840 mg co 2 tygodnie lub 1680 mg (2 fiołki po 840 mg) co 4 tygodnie.

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

Wyniki analizy przedstawiono w pierwszej kolejności względem uśrednionego kosztu komparatora (średni koszt ATEZO IV w schematach co 2/3/4 tyg. ważony udziałem danego schematu w liczbie pacjentów zastępowanych przez ATEZO SC w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet (*BIA Tecentriq SC 2024*), w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych. Dodatkowo CMA przeprowadzono w podziale na poszczególne subpopulacje (leczenie adiuwantowe, 1L NDRP, 2L NDRP i 1L DRP) oraz pojedyncze schematy dawkowania ATEZO IV.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. Koszty zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione, ponieważ w analizie klinicznej wykazano podobny profil bezpieczeństwa postaci dożylnej i podskórnej atezolizumabu (*AKL Tecentriq SC 2024*).

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Tecentriq otrzymano od

Wnioskodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Tecentriq obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Koszty komparatora (ATEZO IV) w modelu obliczano zgodnie z obowiązującymi limitami finansowania produktów Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg (*MZ 11/12/2023*) w wariantach bez uwzględnienia RSS oraz zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka dla produktów Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg, obowiązującym w programie B.6 (zob. Tabela 9) w wariantach z uwzględnieniem RSS.

[REDACTED]

Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia NFZ.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorem (ATEZO IV ważony oraz w schematach 1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.), w leczeniu raka płuca (w ramach wszystkich wskazań), w przeliczeniu na jednego leczonego pacjenta.

Rozkład czasu leczenia immunoterapią oszacowano w oparciu o dostępne dane dla

immunoterapii podawanej dożylnie, korzystając: ze Statystyk NFZ (dla wskazań 1L NDRP i 2L NDRP) lub – w przypadku wskazań dla których brak jest odpowiednich danych rzeczywistych z programu B.6 (1L DRP, leczenie adiuwantowe NDRP) – z wcześniejszych analiz ekonomicznych dla formy dożylniej (*AE Tecentriq NDRP 2022*, *AE Tecentriq DRP 2019*). Dla wszystkich schematów ATEZO SC i IV przyjęto taki sam rozkład czasu leczenia, co jest uzasadnione wykazaną w AKL równoważnością kliniczną formy podskórnej i dożylniej (*AKL Tecentriq 2024*) oraz faktem, że leczenie atezolizumabem w programie jest kontynuowane do nawrotu (rak wczesny), progresji (rak zaawansowany) lub nieakceptowalnej toksyczności, tj. ściśle zależy od efektywności klinicznej terapii.

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych *wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 24/10/2023).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS

W wariacie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt terapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych oszacowano na [REDACTED] (ATEZO SC) i [REDACTED] (uśredniony koszt ATEZO) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest [REDACTED] w porównaniu do terapii ATEZO IV.

Koszty wnioskowanej technologii są [REDACTED] od kosztów komparatora niezależnie od rozważanej subpopulacji - [REDACTED] przypadających na jednego pacjenta [REDACTED] we wskazaniu 1. linii leczenia DRP w chorobie rozległej do [REDACTED] we wskazaniu 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP.

W porównaniu z poszczególnymi schematami dawkowania ATEZO IV, koszt wnioskowanej technologii jest [REDACTED] odpowiednio o: [REDACTED] (vs ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.), [REDACTED] (vs ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.) oraz [REDACTED] (vs ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.).

Analiza progowa

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg w porównaniu z uśrednionym komparatorem ATEZO IV wynosi [REDACTED] w analizie podstawowej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariacie AW leczenie z zastosowaniem formy podskórnej atezolizumabu było [REDACTED] od komparatora, niezależnie od schematu dawkowania ATEZO IV. Największy wpływ na

wyniki analizy miało założenie odsetka pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w podaniu ambulatoryjnym.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W analizie podstawowej bez uwzględnienia RSS, średni koszt terapii atezolizumabem w całym zakresie wnioskowanych wskazań wynosi [REDACTED] (ATEZO SC) i 261,2 tys. zł (ATEZO IV) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest [REDACTED] w porównaniu do terapii ATEZO IV.

[REDACTED] wnioskowanej technologii uzyskiwane są dla każdej subpopulacji ([REDACTED] [REDACTED] oraz względem każdego schematu dawkowania ATEZO IV ([REDACTED])).

Wnioski końcowe

Zastosowanie postaci podskórnej atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq SC 1875 mg) w programie lekowym B.6 jest strategią [REDACTED] w porównaniu ze standardowym podaniem dożylnym atezolizumabu (ATEZO IV) – średni koszt terapii ATEZO SC w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych jest [REDACTED] od ATEZO IV w wariancie z uwzględnieniem RSS. [REDACTED] niezależnie od wskazania (zakres od [REDACTED] w 1. linii leczenia DRP do [REDACTED] w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP) oraz schematu dawkowania ATEZO IV. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych wariantów AW wnioskowane technologia [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Refundowana obecnie terapia atezolizumabem wymaga podania leku w postaci dożylnego wlewu – czasochłonnej i pracochłonnej procedury medycznej, związanej z dyskomfortem pacjentów. Dłuższy czas przebywania pacjentów w placówce medycznej związany jest z obciążeniem personelu medycznego, które można zredukować poprzez zastosowanie podskórnej drogi podania leku. Udostępnienie pacjentom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu atezolizumabu do podań podskórnych daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy. Możliwość rozliczenia kosztu podania leku w formie podskórnej w ramach porady ambulatoryjnej zamiast dominującego w przypadku podania ATEZO IV trybu hospitalizacji jednodniowej wygeneruje również realne oszczędności wydatków płatnika publicznego przeznaczonych na obsługę programu lekowego, przy neutralnym wpływie na budżet lekowy.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. subcutaneous), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, udostępnianego zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq® podawanego w postaci infuzji dożylniej.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Tecentriq SC 2024*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq SC 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia atezolizumabem podawanym we wlewie dożylnym prowadzona w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023), tj.:

- **w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnym stadium:** jako leczenie adiuwantowe, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC, z ang. tumour cells), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK (leczenie adiuwantowe NDRP)
- **w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami, w leczeniu 1. linii:** u dorosłych pacjentów z NDRP, z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC, z ang. tumour cells), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK (1L NDRP)
- **w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami, w leczeniu 2. linii:** u dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii (CTH) (2L NDRP)
- **w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP):** w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd), w leczeniu 1-szego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej (ES-SCLC, z ang. *extensive-stage small cell lung cancer*) (1L DRP)

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zakresie zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Tecentriq SC 1875 mg (*ChPL Tecentriq SC*) oraz pokrywa się zakresem wskazań refundacyjnych atezolizumabu w formie dożylniej (produkty lecznicze Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg) w ramach istniejącego programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej” (*MZ 11/12/2023*).

Ze względu na różny rozkład czasu leczenia atezolizumabem w wyróżnionych czterech wskazaniach klinicznych, ocenę kosztów przeprowadzono oddzielnie dla każdego ze wskazań, a następnie obliczono ważony koszt porównywanych strategii leczenia, gdzie wagi stanowił udział danego wskazania w liczbie pacjentów włączanych na wnioskowaną technologię w pierwszych czterech latach horyzontu analizy wpływu na budżet (szczegóły w *BIA Tecentriq SC 2024*). Wagi przyjęte zgodnie z wariantem podstawowym BIA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Udział poszczególnych subpopulacji w analizie minimalizacji kosztów w całym zakresie wnioskowanych wskazań.

Wskazanie	Waga wskazania w analizie dla łącznej populacji
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	31,8%
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	26,3%
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	28,6%

Wskazanie	Waga wskazania w analizie dla łącznej populacji
Leczenie 1. linii DRP	13,2%

Poza główną analizą dla łącznego zakresu wnioskowanych wskazań, wyniki przedstawiono dodatkowo w podziale na poszczególne subpopulacje (leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP; 1. linia leczenia zaawansowanego NDRP; 2. linia leczenia zaawansowanego NDRP; 1. linia leczenia DRP w chorobie rozległej).

2.2 Oceniana interwencja

Oceniana interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań, którego jedna 15 ml fiolka roztworu zawiera 1875 mg atezolizumabu (125 mg atezolizumabu w 1 ml). Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci 1, z ang. *programmed death-ligand 1*). Wytwarzane jest przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 1875 mg, podawana co trzy tygodnie, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie leku Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym (*ChPL Tecentriq SC*).

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Monoterapia lekiem Tecentriq – NDRP we wczesnym stadium	1875 mg co 3 tygodnie	1 rok lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.
Monoterapia lekiem Tecentriq – leczenie pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Monoterapia lekiem Tecentriq – leczenie drugiego rzutu w NDRP	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej wskojarzeniu z karboplatiną i etopozydem	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.

Postać do wstrzyknięć podskórnych leku Tecentriq® łączy atezolizumab z technologią dostarczania leku Enhance® firmy Halozyme Therapeutics. Technologia dostarczania leku Enhance opiera się na opatentowanej rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie PH20 (rHuPH20), enzymie, który miejscowo i tymczasowo degraduje hialuronan – glikozaminoglikan lub łańcuch naturalnych cukrów w organizmie – w przestrzeni podskórnej. Zwiększa to przepuszczalność tkanki pod skórą, umożliwiając wniknięcie leku Tecentriq oraz szybkie rozproszenie jego cząsteczek i wchłonięcie do krwiobiegu.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq SC 2024*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) 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.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq SC 2024*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano preparat atezolizumab do podawania dożylnego (Tecentriq IV), refundowany w ramach istniejącego programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej” (*MZ 11/12/2023*) w całym zakresie wnioskowanych wskazań dla ocenianej interwencji. Immunoterapia dożylnym atezolizumabem może być stosowane w jednym z opcjonalnych, równoważnych klinicznie schematów dawkowania:

- ATEZO 1 200 mg IV co 3 tygodnie (1 fiolka produktu leczniczego Tecentriq IV 1200 mg)
- ATEZO 840 mg IV co 2 tygodnie (1 fiolka produktu leczniczego Tecentriq IV 840 mg)
- ATEZO 1 680 mg IV co 4 tygodnie (2 fiolki produktu leczniczego Tecentriq IV 840 mg),

w monoterapii (NDRP) lub w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcyjnej (DRP); zob. Tabela 3.

Tabela 3. Zalecane dawkowanie leku Tecentriq we wlewie dożylnym (ChPL Tecentriq IV).

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Monoterapia lekiem Tecentriq – NDRP we wczesnym stadium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 840 mg co 2 tygodnie lub ▪ 1200 mg co 3 tygodnie lub ▪ 1680 mg co 4 tygodnie 	Przez 1 rok, o ile nie wystąpi progresja choroby lub niemożliwa do opanowania toksyczność.
Monoterapia lekiem Tecentriq – leczenie pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 840 mg co 2 tygodnie lub ▪ 1200 mg co 3 tygodnie lub ▪ 1680 mg co 4 tygodnie 	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Monoterapia lekiem Tecentriq – leczenie drugiego rzutu w NDRP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 840 mg co 2 tygodnie lub ▪ 1200 mg co 3 tygodnie lub ▪ 1680 mg co 4 tygodnie 	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej wskojarzeniu z karboplatiną i etopozydem	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 840 mg co 2 tygodnie lub ▪ 1200 mg co 3 tygodnie lub ▪ 1680 mg co 4 tygodnie 	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
	Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.	

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Tecentriq SC 2024).

Analizę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono zarówno w porównaniu z pojedynczymi schematami ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg.; 840 mg co 2 tyg.; 1680 mg co 4 tyg.), jak i komparatorem ważonym, tj. uśrednionym kosztem ww. schematów, gdzie wagę danego schematu stanowił jego udział w liczbie pacjentów zastępowanych przez ATEZO SC w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet (BIA Tecentriq SC 2024).

Przyjęte wagi, z uwzględnieniem wcześniej omówionego ważenia ze względu na wskazania refundacyjne (zob. Rozdział 2.1, Tabela 1) podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 4. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.

Wskazanie	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	29,8%	1,8%	0,3%
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	24,5%	1,4%	0,4%

Wskazanie	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	26,6%	1,6%	0,5%
Leczenie 1. linii DRP	11,7%	0,7%	0,8%

Uwzględniając ważenie ze względu na wskazanie (Tabela 1) oraz schemat dawkowania komparatora (Tabela 4), koszt technologii wnioskowanej oraz ważonego komparatora w łącznym zakresie wskazań refundacyjnych obliczano jako:

- $$\text{koszt}_{SC_wazony} = 31,8\% \cdot \text{koszt}_{SC_lecz_adj} + 26,3\% \cdot \text{koszt}_{SC_1L_NDRP} + 28,6\% \cdot \text{koszt}_{SC_2L_NDRP} + 13,2\% \cdot \text{koszt}_{SC_1L_DRP}$$
- $$\text{koszt}_{IV_wazony} = (29,8\% \cdot \text{koszt}_{IV_3tyg_lecz_adj} + 24,5\% \cdot \text{koszt}_{IV_3tyg_1L_NDRP} + 26,6\% \cdot \text{koszt}_{IV_3tyg_2L_NDRP} + 11,7\% \cdot \text{koszt}_{IV_3tyg_1L_DRP}) + (1,8\% \cdot \text{koszt}_{IV_2tyg_lecz_adj} + 1,4\% \cdot \text{koszt}_{IV_2tyg_1L_NDRP} + 1,6\% \cdot \text{koszt}_{IV_2tyg_2L_NDRP} + 0,7\% \cdot \text{koszt}_{IV_2tyg_1L_DRP}) + (0,3\% \cdot \text{koszt}_{IV_4tyg_lecz_adj} + 0,4\% \cdot \text{koszt}_{IV_4tyg_1L_NDRP} + 0,5\% \cdot \text{koszt}_{IV_4tyg_2L_NDRP} + 0,8\% \cdot \text{koszt}_{IV_4tyg_1L_DRP})$$

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wagi dla wskazań i schematów dawkowania komparatora, uwzględniając aktualną strukturę rynku (zgodnie ze scenariuszem istniejącym BIA).

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL Tecentriq SC 2024) – brak różnic w efektywności klinicznej preparatu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym oraz atezolizumabu we wlewie dożylnym.

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

Produkt leczniczy Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (MZ 11/12/2023). Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest objęcie refundacją atezolizumabu (Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań) w tym samym zakresie wskazań, w których aktualnie refundowany jest atezolizumab we wlewie dożylnym (ATEZO IV; produkty lecznicze Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do

infuzji oraz Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)” (MZ 11/12/2023).

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Wnioskowane warunki

refundacji leku Tecentriq podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Tecentriq SC.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq
Substancja czynna	atezolizumab
Dawka	1875 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 15 ml (1875 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDAKTED]
Cena hurtowa ²⁾	[REDAKTED]
Cena hurtowa brutto ³⁾	[REDAKTED]
Grupa limitowa	[REDAKTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁴⁾	[REDAKTED]

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Tecentriq
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

- 1) Wnioskowana cena zbytu netto;
- 2) Wnioskowana cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6% od CZN);
- 3) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8% od ceny hurtowej);
- 4) Według CZN oraz planowego dawkowania leku (1875 mg co 21 dni).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Tecentriq SC 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu we wnioskowanych wskazaniach (*AKL Tecentriq SC 2024*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań, wykonano za pomocą kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 365. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów i założeń modelu. Kalkulator ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 24/10/2023).

W ocenie przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej (AKL *Tecentriq SC 2024*) nie wykazano istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy atezolizumabem stosowanym podskórnie w dawce 1875 mg co 3 tygodnie a atezolizumabem podawanym we wlewie dożylnym w schemacie 1200 mg co 3 tygodnie (badanie *IMscin001*). Ponadto w ocenie farmakokinetyki atezolizumabu (PK) przy użyciu modelowania populacyjnego stwierdzono, że pacjent może przejść z podawania atezolizumabu dożylnie na podawanie podskórne w dowolnym cyklu leczenia, niezależnie od początkowego schematu dawkowania (1200 mg co 3 tygodnie lub 840 mg co 2 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie), bez klinicznie znaczącej zmiany w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (utrzymana skuteczność). Dodatkowo w analizie klinicznej leku Tecentriq IV w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1 (AKL *Tecentriq NDRP 2021*) przedstawiono dowody na równoważność kliniczną schematów dawkowania atezolizumabu we wlewie dożylnym (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. i 1680 mg co 4 tyg.; *Morrissey 2019*).

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym względem atezolizumabu we wlewie dożylnym (we wszystkich trzech schematach – co 3 tyg., co 2 tyg. i co 4 tyg.) uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem immunoterapii w ramach programu lekowego (koszty leków, podania oraz diagnostyki i monitorowania leczenia).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla której koszty

porównywanych interwencji (atezolizumab SC 1875 mg co 3 tygodnie vs atezolizumab IV: 1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. i 1680 mg co 4 tyg) są równe.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi w rozważanym wskazaniu należy uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

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

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z **perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)**, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

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 leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.3 Horyzont czasowy

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

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

W analizie podstawowej przyjęto **horyzont dożywotni** (10 lat w przypadku wskazań, dla których czas leczenia nie jest z góry ograniczony [tj. w leczeniu NDRP 1. i 2. linii oraz w terapii DRP] oraz 1 rok dla wskazania leczenia adiuwantowego NDRP, w którym pełny kurs terapii atezolizumabem wynosi 12 miesięcy).

Przyjęcie dopuszczonego w wytycznych *AOTMiT 2016* w przypadku analiz CMA jednostkowego, rocznego horyzontu jednostkowego nie było uzasadnione ze względu na fakt, że koszty atezolizumabu dla części wskazań nie są stałe w czasie (jednym z elementów obowiązującego dla ATEZO IV i wnioskowanego dla ATEZO SC instrumentu dzielenia ryzyka jest ustalenie limitu kosztu terapii pacjenta we wskazaniach leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP oraz 1. linii leczenia DRP). Ponadto średnie czasy leczenia różnią się między wskazaniami i w dwóch subpopulacjach (2L NDRP i 1L DRP) są znacznie krótsze niż okres 12 miesięcy, zatem przedstawienie kosztów rocznych nie odzwierciedlałoby kosztów leczenia przeciętnego pacjenta.

W związku z powyższym, jak również w celu zachowania spójności z modelowaniem przepływu pacjentów w analizie wpływu na budżet (*BIA Tecentriq SC 2024*), koszty leczenia naliczono z uwzględnieniem rozkładu czasu trwania terapii ATEZO w poszczególnych wskazaniach (zgodnie z przebiegiem krzywych TTOT, omówionych w Rozdziale 4.6), w horyzoncie wieloletnim.

4.4 Długość cyklu modelu

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

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

4.5 Dyskontowanie

Leczenie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca może być kontynuowane przez okres przekraczający 1 rok (jedynie w przypadku wskazania wczesnego

NDRP, czas trwania leczenia adiuwantowego jest ograniczony do 12 miesięcy), w związku z czym w obliczeniach kosztów w horyzoncie dożywotnim przyjęto **roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%**.

4.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel®. W arkuszu kalkulacyjnym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego (schematy: atezolizumab SC w dawce 1875 mg co 3 tyg.; atezolizumab IV w dawce 1200 mg co 3 tyg; atezolizumab IV w dawce 840 mg co 2 tyg; atezolizumab IV w dawce 1680 mg co 4 tyg) w tygodniowych cyklach obliczeniowych, w przyjętym horyzoncie czasowym.

Całkowity średni koszt przypadający na jednego leczonego pacjenta obliczano jako sumę (po tygodniowych cyklach) iloczynów kosztów leczenia w danym cyklu (tygodniu) oraz odsetka pacjentów pozostających na terapii do określonego cyklu (tygodnia). Założenia dotyczące rozkładu czasu do zakończenia leczenia ATEZO SC i ATEZO IV omówiono w poniższym akapicie. Ocenę kosztów przedstawiono w Rozdziale 4.7.

Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

Zgodnie z obowiązującym (ATEZO IV) i wnioskowanym programem lekowym (ATEZO SC), leczenie atezolizumabem powinno być prowadzone – zależnie od wskazania klinicznego – odpowiednio:

- w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii - przez okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację,
- w leczeniu zaawansowanego raka płuca (1L NDRP, 2L NDRP, 1L DRP) - do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia w monoterapii NDRP z przerzutami, w leczeniu 1. linii – do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.

Kryteria zakończenia leczenia w programie lekowym są zgodne z zalecanymi w *ChPL Tecentriq IV* i *ChPL Tecentriq SC*.

Dla wszystkich schematów ATEZO (SC i 3 schematy IV) przyjęto taki sam rozkład czasu leczenia, co jest uzasadnione wykazaną w AKL równoważnością kliniczną formy podskórnej i dożylną (*AKL Tecentriq*

2024) oraz faktem, że leczenie atezolizumabem w programie jest kontynuowane do nawrotu (rak wczesny), progresji (rak zaawansowany) lub nieakceptowalnej toksyczności, tj. ściśle zależy od efektywności klinicznej terapii. W związku z:

- brakiem długookresowych danych dotyczących rozkładu czasu leczenia ATEZO SC
- brakiem istotnych różnic w efektywności klinicznej postaci podskórnej i dożylniej ATEZO,

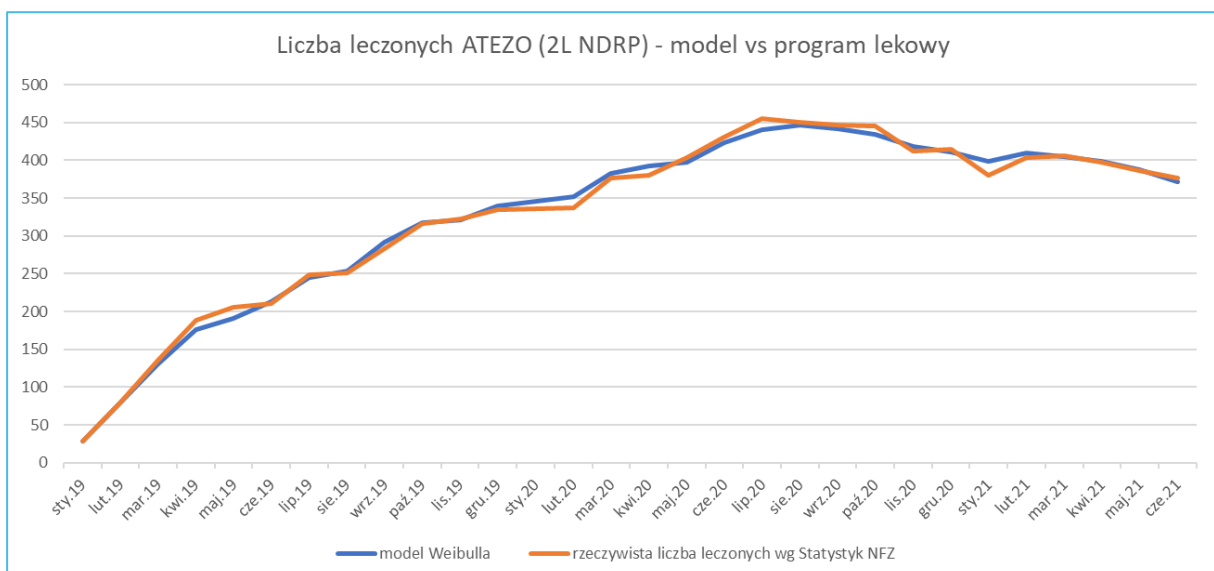
rozkład czasu do zakończenia leczenia (TTOT, z ang. *time to off treatment*) wyznaczone w oparciu o dostępne dane dla immunoterapii podawanej dożylnie, korzystając: ze Statystyk NFZ (dla wskazań 1L NDRP i 2L NDRP) lub – w przypadku wskazań dla których brak jest odpowiednich danych rzeczywistych z programu B.6 (1L DRP, leczenie adiuwantowe NDRP) – z wcześniejszych analiz ekonomicznych dla formy dożylniej (*AE Tecentriq NDRP 2022*, *AE Tecentriq DRP 2019*). Szczegółowe uzasadnienie przyjętych założeń przedstawiono w poniższych punktach:

- ze względu na krótką obecność ATEZO w programie leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP (i w konsekwencji brak danych NFZ o liczbie leczonych), w modelu wykorzystano estymator Kaplana-Meiera czasu leczenia ATEZO IV z badania rejestracyjnego *IMpower010*, uwzględniony również w analizie ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT w 2022 r. (*AE Tecentriq NDRP 2022*). Leczenie uzupełniające atezolizumabem w tym wskazaniu jest prowadzone przez okres 12 miesięcy (lub nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności, jeśli wystąpiły przed upływem roku), zatem rozkład czasu leczenia z badania był kompletny (nie wymagał ekstrapolacji modelem parametrycznym). W badaniu *IMpower010* leczenie ATEZO podawano przez 48 tygodni (16 cykli 3-tygodniowych), podczas gdy zgodnie z opisem programu leczenie trwa 12 miesięcy. W związku z powyższym w analizie uwzględniono maksymalnie 18 cykli leczenia ATEZO SC i ATEZO IV w schemacie 3-tygodniowym (oraz odpowiednio 26 cykli ATEZO IV co 2 tyg. i 13 cykli ATEZO IV co 4 tyg.), przyjmując konserwatywnie, że odsetek pacjentów, którzy ukończą pełny 12-miesięczny kurs leczenia będzie taki jak w badaniu *IMpower010* (dla leczenia 48 tygodniowego); analogiczne założenie przyjęto w analizie *AE Tecentriq NDRP 2022*.
- we wskazaniu 1. linii leczenia DRP w chorobie rozległej wykorzystano podstawowy model dopasowany do danych z rejestracyjnego badania RCT dla ATEZO IV (*IMpower133*), złożony z estymatora Kaplana-Meiera i ekstrapolacji modelem uogólnionym gamma. Model ten przyjęto jako podstawowy w *AE Tecentriq DRP 2019* w oparciu o kryteria jakości dopasowania do danych i wiarygodności długookresowych projekcji. Wykorzystanie rzeczywistego czasu leczenia pacjentów w programie B.6 nie było możliwe, gdyż NFZ nie publikuje danych dotyczących przepływu

leczonych w programie w podziale na wskazania, a w okresie refundacji leczenia DRP atezolizumab był dostępny w przynajmniej jednym innym wskazaniu klinicznym.

- we wskazaniu 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP, do wyznaczenia krzywej czasu leczenia wykorzystano dane z portalu „Statystyki NFZ” dotyczące miesięcznej liczby leczonych ATEZO (w danym miesiącu i narastająco) w okresie 30 miesięcy (od stycznia 2019 r. do czerwca 2021 r.) w których atezolizumab był refundowany wyłącznie w tym wskazaniu (zatem statystyki za ten okres nie są zaburzone przez inne wskazania). W tym celu przeprowadzono symulację przepływu pacjentów w programie w cyklach miesięcznych, wprowadzając w każdym miesiącu liczbę nowych pacjentów na ATEZO (obliczoną na podstawie danych ze Statystyk dot. liczby leczonych narastająco) oraz testując alternatywne modele parametryczne (Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, gamma, wykładniczy, Gompertza) dla dalszego leczenia. Parametry modeli dopasowano w dodatku Solver programu Microsoft Excel zadając warunek, by symulowana średnia liczba leczonych miesięcznie w ww. okresie była zgodna z rzeczywistą średnią liczbą leczonych w programie (328 pacjentów/miesiąc) oraz minimalizując błąd średniokwadratowy prognozy miesięcznej liczby leczonych (względem rzeczywistych danych NFZ). W analizie podstawowej wybrano model Weibulla, charakteryzujący się akceptowalnym dopasowaniem do danych rzeczywistych (zob. Wykres 1) i realistyczną projekcją długookresową. Szczegółowe wyniki walidacji krzywej vs dane rzeczywiste przedstawiono w Załączniku 13.4 (Tabela 38).

Wykres 1. Symulacja miesięcznej liczby leczonych ATEZO w 2L NDRP na podstawie modelu Weibulla vs rzeczywista liczba leczonych wg Statystyk NFZ za okres 01.2019-06.2021.

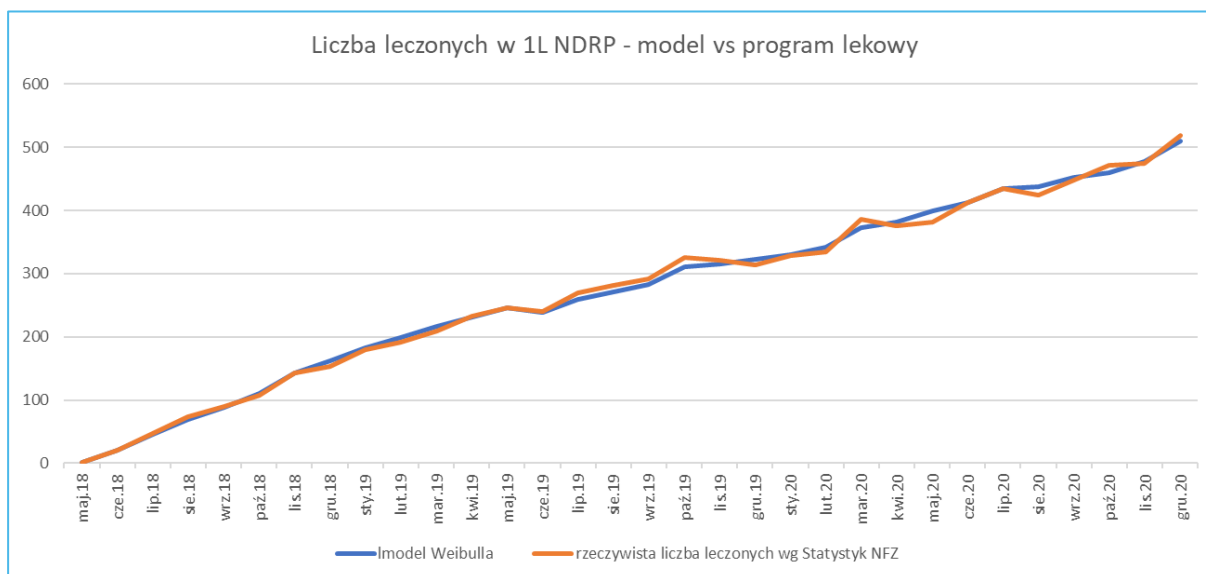


W analizie wrażliwości testowano inne typy modeli dopasowanych do danych ze Statystyk NFZ, jak również podstawowy model parametryczny (wykładniczy model składany; *piecewise exponential model*) oparty na badaniu klinicznym OAK, przyjęty w analizie *AE Tecentriq NDRP 2018*.

- Krzywą czasu leczenia we wskazaniu 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP wyznaczono analogicznie jak poprzednio, przy czym wykorzystano dane z portalu „Statystyki NFZ” dla pembrolizumabu z okresu, w którym był on refundowany wyłącznie w ww. wskazaniu (32 miesiące - od maja 2018 r. do grudnia 2020 r.), co gwarantowało, że statystyki za ten okres nie były zaburzone przez inne wskazania. Analogiczne dane dla atezolizumabu nie są dostępne, gdyż Tecentriq we wskazaniu 1L NDRP jest refundowany od niedawna (styczeń 2023 r.), ponadto NFZ nie publikuje danych dot. liczby leczonych w programie w podziale na wskazania, a w 2023 r. atezolizumab był dostępny w dwóch (a o września w trzech) innych wskazaniach. Wykorzystanie krzywej czasu leczenia opartej na danych dla pembrolizumabu uznano za uzasadnione, gdyż we wcześniejszym raporcie dla ATEZO IV złożonej do AOTMiT w rozważanym wskazaniu nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej między atezolizumabem a pembrolizumabem (*AWA Tecentriq NDRP 2022*).

Analogicznie jak poprzednio, w symulacji testowano modele: Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, gamma, wykładniczy, Gompertza, a parametry krzywych dopasowano w dodatku Solver programu Microsoft Excel w ten sposób, by symulowana średnia liczba leczonych miesięcznie w ww. okresie była zgodna z rzeczywistą średnią liczbą leczonych w programie (273 pacjentów/miesiąc) a błąd średniokwadratowy estymacji był najniższy. W analizie podstawowej wybrano model Weibulla, charakteryzujący się akceptowalnym dopasowaniem do danych rzeczywistych (zob. Wykres 2) i realistyczną projekcją długookresową. Szczegółowe wyniki walidacji krzywej vs dane rzeczywiste przedstawiono w Załączniku 13.4 (Tabela 39).

Wykres 2. Symulacja miesięcznej liczby leczonych PEMBRO w 1L NDRP na podstawie modelu Weibulla vs rzeczywista liczba leczonych wg Statystyk NFZ za okres 05.2018-12.2020.



W analizie wrażliwości testowano inne typy modeli dopasowanych do danych ze Statystyk NFZ. Odstąpiono od wykorzystania modelu parametrycznego dopasowanego do danych z rejestracyjnego badania RCT, przyjętego w analizie *AE Tecentriq NDRP 2021*, gdyż w zestawieniu z danymi NFZ wydaje się istotnie przeszacowywać czas leczenia w programie (na co wskazywał także AOTMiT w *AWA Tecentriq NDRP 2022*).

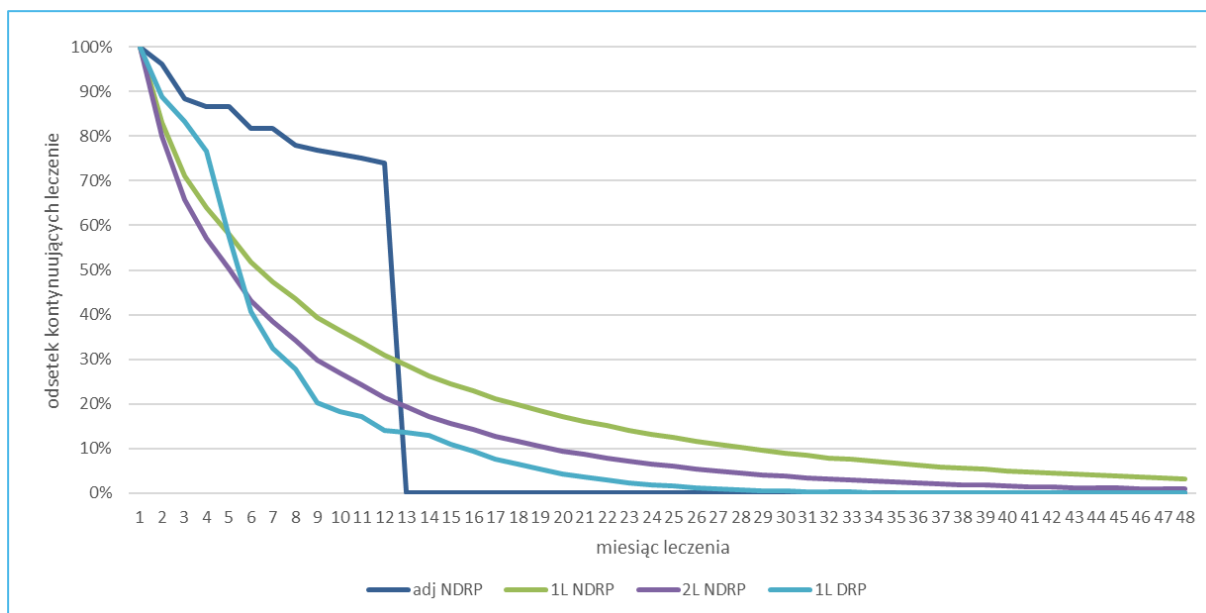
Zbiorcze zestawienie krzywych czasu leczenia atezolizumabem, przyjętych w analizie podstawowej analizy dla poszczególnych wskazań, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Modele parametryczne dobrane według wnioskowanych wskazań.

Wskazanie	Model	Źródło
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	Estymator Kaplana-Meiera (do 18 cyklu)	Badanie <i>IMpower010</i> ; <i>AE Tecentriq NDRP 2022</i>
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	Model Weibulla	Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ, dot. miesięcznej liczby leczonych pembrolizumabem w okresie 05.2018-12.2020
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	Model Weibulla	Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ, dot. miesięcznej liczby leczonych atezolizumabem w okresie 01.2019-06.2021
Leczenie 1. linii DRP	Estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	Badanie <i>IMpower133</i> ; <i>AE Tecentriq DRP 2019</i>

Przebieg krzywych czasu leczenia dla poszczególnych wskazań w okresie czterech pierwszych lat leczenia zobrazowano na poniższym wykresie (zob. Wykres 3).

Wykres 3. Podstawowe krzywe czasu leczenia ATEZO w modelu wg wskazań refundacyjnych.



Podstawowe statystyki krzywych, tj. średnie i mediany czasu leczenia w poszczególnych wskazaniach, przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Średnie i mediany czasu leczenia w poszczególnych wskazaniach zgodnie z podstawowymi modelami TTOT.

Wskazanie	Średni czas leczenia	Mediana czasu leczenia
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	9,9 mies.	12,0 mies.
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	10,7 mies.	5,7 mies.
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	7,4 mies.	4,4 mies.
Leczenie 1. linii DRP	6,3 mies.	5,1 mies.

Zgodnie z oczekiwaniami, najdłuższy średni czas leczenia uzyskano we wskazaniach 1L zaawansowanego NDRP i leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP, natomiast najkrótszy – we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego.

Na podstawie przyjętych rozkładów, pacjentom w kolejnych tygodniach przypisano odpowiednie koszty tygodniowe, liczone od rozpoczęcia leczenia w programie; analizę kosztów przedstawiono w kolejnym rozdziale.

4.7 Ocena kosztów

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

- koszty porównywanych interwencji (atezolizumab SC, atezolizumab IV); pominięto koszt chemioterapii, gdyż nie stanowi on kosztu różniącego między poszczególnymi strategiami leczenia (schemat dawkowania i czas stosowania CTH jest taki sam dla skojarzenia z ATEZO SC i IV i występuje jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego (karboplatyna+etopozyd); w pozostałych wskazaniach ATEZO jest podawana w monoterapii)
- koszty podania atezolizumabu,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszty zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione, ponieważ w analizie klinicznej wykazano podobny profil bezpieczeństwa postaci dożylniej i podskórnej atezolizumabu (*AKL Tecentriq SC 2024*). W badaniu *head-to-head* włączonym do AKL (*IMscin001; Burotto 2023, Burotto 2023a*), bezpieczeństwo stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i było monitorowane przez Komitet Monitorujący przez cały czas trwania badania. Odsetek pacjentów raportujących przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu grupach, wynosił 85,8% i 83,9% odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, a AEs związane z leczeniem stwierdzono u prawie 38% chorych w obu grupach. Żadne z AEs (bez względu na nasilenie) nie występowało z częstością $\geq 5\%$ większą w grupie otrzymującej atezolizumab SC w porównaniu z grupą atezolizumabu IV. Ciężkie AEs wystąpiły u 15,4% chorych otrzymujących atezolizumab SC i 17,7% atezolizumab IV. Wybrane AEs (hiperglikemia i hiperkreatyninemia) występowały u większego odsetka pacjentów w grupie atezolizumabu IV w porównaniu z grupą atezolizumabu SC; podobnie, odsetek pacjentów z ≥ 1 AEs o nasileniu 3-4 stopnia był niższy w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV (17,8% vs 25,8%). Wyniki te wskazują na co najmniej zbliżone bezpieczeństwo ATEZO SC względem postaci dożylniej, a istotnie niższa częstość występowania wybranych zdarzeń w grupie stosującej lek podskórnie wskazuje, że pominięcie kosztów AEs w modelu można uznać za podejście konserwatywne.

Ze względu na równoważną skuteczność atezolizumabu w postaci dożylniej i podskórnej wykazaną w *AKL Tecentriq SC 2024*, koszty ponoszone poza okresem leczenia w programie nie stanowią kosztów różniących, zatem ich pominięcie nie wpływa na wyniki inkrementalne.

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

4.7.1 Koszty atezolizumabu

4.7.1.1 Ceny jednostkowe

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Tecentriq 1875 mg z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), tj. na poziomie limitu finansowania w grupie „1183.0, Atezolizumab” (wariant bez uwzględnienia RSS) oraz ceny efektywnej kształtowanej przez zapisy proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS); zob. Tabela 8.

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Tecentriq SC 1875 mg, kształtujące cenę wnioskowanej technologii.

Składowa ceny	Lecz. adj. NDRP	1L NDRP	2L NDRP	1L DRP
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Limit finansowania (urzędowy)				
Wariant z uwzględnieniem RSS				

Koszty komparatora (ATEZO IV) w modelu obliczano: w wariantcie bez uwzględnienia RSS – zgodnie z obowiązującymi limitami finansowania produktów Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg (MZ 11/12/2023), a w wariantcie z uwzględnieniem RSS – zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka dla produktów Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg, obowiązującym w programie B.6 (zob. Tabela 9).

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Zawartość stosowanej fiołki	Liczba fiołek / cykl	Dawkowanie	
				dawka leku podawana w cyklu	Długość cyklu immunoterapii
Tecentriq SC	atezolizumab SC	1875 mg	1	1875 mg	21 dni
		1200 mg	1	1200 mg	21 dni
Tecentriq IV	atezolizumab IV	840 mg	1	840 mg	14 dni
		840 mg	2	1680 mg	28 dni

Zgodnie z *ChPL Tecentriq SC*, jak i wniósłowanym programem lekowym, atezolizumab we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu NDRP oraz DRP stosowany jest w dawce 1875 mg (tj. 1 fiołka 1875 mg) co 21 dni.

Według *ChPL Tecentriq IV*, atezolizumab w podaniu dożylnym w leczeniu NDRP oraz DRP może być podawany w trzech alternatywnych schematach leczenia: w dawce 1200 mg (1 fiołka 1200 mg) co 21 dni, w dawce 840 mg (1 fiołka 840 mg) co 14 dni lub 1680 mg (2 fiołki 840 mg) co 28 dni, w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki atezolizumabu. Zgodnie z *ChPL Tecentriq SC* oraz *ChPL Tecentriq IV*, redukcja dawki atezolizumabu nie jest zalecana, a w przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się na przyjęcie kolejnej dawki. Zakładając, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki preparatu, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowe dawkowanie wydaje się wystarczające dla uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi istotnego ograniczenia analizy, tym bardziej, że brak jest dowodów na różnice w zakresie względnej intensywności dawki porównywanych postaci leku (SC i IV). Również w badaniach klinicznych dla dożylnych postaci atezolizumabu, intensywność dawki ATEZO była zbliżona do dawki planowej, z medianą RDI wynoszącą:

- 100% w badaniu *IMpower010* (leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP; *CADTH 2022*)
- 95% w badaniu *IMpower130* (1. linia leczenia zaawansowanego NDRP; *PBAC 2020*)
- 95% w badaniu *IMpower133* (1. linia leczenia DRP w chorobie rozległej; *Horn 2018*).

Na podstawie powyższych przesłanek, w analizie podstawowej założono planowe dawki ATEZO (SC i IV), tj. RDI = 100%, natomiast w wariancie analizy wrażliwości – RDI = 95% (zgodnie z badaniami *IMpower130* i *IMpower133*), przy czym ze względu na fakt, że redukcja dawki ATEZO nie jest zalecana w ChPL, przyjęto, że intensywność dawki wynika w całości z pominięcia/opóźnienia dawek, tj. w omawianym wariancie AW naliczono 95% zaplanowanej liczby podań w pełnej dawce.

4.7.1.3 Koszty cykliczne (tygodniowe)

Podsumowując, koszty substancji czynnej w kolejnych cyklach (tygodniach) od rozpoczęcia leczenia obliczono jako iloczyn liczby fiolek (opakowań) przypadających na dany tydzień (planowe liczby fiolek × RDI) i ceny opakowania, z uwzględnieniem dyskontowania kosztów oraz dodatkowych warunków określonych w ramach RSS (np. zerowy koszt leku po przekroczeniu limitu wartości refundacji u pacjenta we wskazaniach leczenia adiuwantowego i leczenia DRP). Średni koszt leku na pacjenta stanowił sumę iloczynów kosztów tygodniowych oraz odsetka pacjentów pozostających w danym tygodniu na leczeniu atezolizumabem, wyznaczonego przebiegiem krzywej TTOT (zob. Rozdział 4.6).

Ze względu na obszerność danych, szczegółowa struktura cyklicznych kosztów w rozbiciu na tygodnie jest dostępna w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do wniosku.

4.7.2 Koszty podania atezolizumabu

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek lub leku podawanego podskórnie. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej.

W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe oraz koszty świadczeń NFZ (NFZ 7/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków w programie lekowym B.6.

Tabela 11. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 7/2024/DGL).

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego*	Koszt świadczenia
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,64 zł	177,38 zł
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

W analizie w podstawowej, zgodnie z estymacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy przyjęto, że:

- We wskazaniach leczenia NDRP, [REDAKT] pacjentów leczonych atezolizumabem we wstrzyknięciu podskórnym będzie otrzymywać ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych [REDAKT] rozliczane będzie świadczenie hospitalizacji jednodniowej),
- W przypadku leczenia chorych na DRP, atezolizumab stosowany jest w fazie indukcji (4 pierwsze cykle) w skojarzeniu z chemioterapią, która zwykle wymaga podania we wlewie dożylnym. W związku z tym przyjęto, że podanie ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym będzie występować [REDAKT] [REDAKT] (u pozostałych [REDAKT] rozliczane będzie świadczenie hospitalizacji jednodniowej).

Odsetek pacjentów otrzymujących formę dożylną atezolizumabu (ATEZO IV) w ramach porady ambulatoryjnej przyjęto na poziomie 5% w analizie podstawowej. Wartość tę oszacowano na podstawie liczby zrealizowanych świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji w programie B.6 w pierwszym półroczu 2023 r. (UR NFZ 24/2023/IV), przyjmując – z uwagi na brak publikowanych danych dot. liczby świadczeń w podziale na substancje czynne – że u pacjentów leczonych doustnie wydanie leków odbywa się w trybie ambulatoryjnym. Otrzymany odsetek jest zbliżony do udziału podań ambulatoryjnych pembrolizumabu we wskazaniu 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP w monoterapii pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%, obliczonego przez AOTMiT na podstawie analizy bazy NFZ (1 021 spośród 17 327 podań PEMBRO, tj. 5,89% zrealizowano w trybie ambulatoryjnym; AWA Tecentriq NDRP 2022).

Szczegółowe odsetki dotyczące podań w trybie ambulatoryjnym podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Odsetek podań ATEZO w trybie ambulatoryjnym w zależności od wskazania.

Wskazanie	ATEZO SC	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	[REDAKT]	5%	5%	5%
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	[REDAKT]	5%	5%	5%
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	[REDAKT]	5%	5%	5%
Leczenie 1. linii DRP	[REDAKT]	5%	5%	5%

Wobec powyższych założeń dotyczących wycen jednostkowych świadczeń (Tabela 11) i struktury ich rozliczania (Tabela 12), koszty podania interwencji oraz komparatorów, w podziale na wskazania refundacyjne ATEZO, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszty podania ATEZO SC vs ATEZO IV w zależności od wskazania.

Wskazanie	ATEZO SC (co 3 tyg.)	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	██████	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	██████	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	██████	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 1. linii DRP	██████	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł

Koszty podania atezolizumabu naliczono w tygodniach, w których podawano lek, zgodnie ze schematami dawkowania poszczególnych interwencji (tj. co 3, 2 lub 4 tygodnie).

4.7.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki, zarówno w trakcie leczenia atezolizumabem w podaniu podskórnym jak i dożylnym składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Monitorowanie leczenia atezolizumabem jest takie samo dla postaci dożylnej i podskórnej i obejmuje wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych:

- w przypadku stosowania immunoterapii w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące,
- w przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – przed każdym cyklem; w fazie leczenia podtrzymującego DRP ATEZO IV lub SC – badania co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.

W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być rozliczane w ramach świadczenia związanego z podaniem leków (zob. Rozdział 4.7.2). Jako że wizyty związane z podaniem leków rozliczane są z większą częstotliwością (co 2-4 tyg.), nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania leczenia w programie.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia atezolizumabem jest taki sam dla postaci dożylnej i podskórnej. W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie przyjęto dla na jednakowym poziomie dla formy SC i IV, w wysokości tj. wyceny aktualnego świadczenia: 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” (zał. .2 do NFZ 7/2024/DGL). Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (NFZ 7/2024/DGL).

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Cena punktu	Ryczałt roczny (zł)	Koszt w przeliczeniu na 1 tydzień [zł]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927	1,64 zł	6 440,28 zł	123,43 zł

Koszty ryczałtu za diagnostykę naliczono zgodnie z zapisami § 24 Zarządzenia nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (NFZ 175/2023/DGL), w szczególności:

- we wskazaniach, w których okres leczenia może przekraczać 1 rok (1L NDRP, 2L NDRP, 1L DRP) - proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia świadczeniobiorcy w programie,
- we wskazaniu, w którym okres leczenia trwa nie dłużej niż 1 rok (leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP) – w całości (u pacjentów, którzy ukończyli pełny zaplanowany kurs leczenia) lub proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia świadczeniobiorcy w programie w sytuacji, gdy w trakcie terapii pacjent został wyłączony z programu lub zmarł. Odsetek pacjentów, którzy otrzymują pełną 12-miesięczną terapię wyznaczono zgodnie z przyjętą w modelu krzywą Kaplana-Meiera TTOT (74%); zgodnie ze strukturą liczby otrzymanych cykli leczenia u pozostałych 26% pacjentów obliczono, że średni czas ich leczenia wynosił 4 mies. Ostatecznie zatem, średnia wartość ryczałtu za diagnostykę na jednego pacjenta wynosi $74\% \times 6\,440,28\text{ zł} + 26\% \times 4,0\text{ mies./12 mies.} \times 6\,440,28\text{ zł} = 5\,327,27\text{ zł}$.

Zestawienie kosztów diagnostyki wg wskazań refundacyjnych atezolizumabu, wraz z częstotliwością ich naliczania w modelu, przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Koszt diagnostyki w programie lekowym według wskazania refundacyjnego atezolizumabu (NFZ 7/2024/DGL).

Wskazanie refundacyjne	Koszt diagnostyki (ATEZO SC; ATEZO IV co 2/3/4 tyg.)
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	5 327,27 zł (jednorazowo)
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)
Leczenie 1. linii DRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)

Koszt diagnostyki w modelu naliczono jednorazowo dla wskazania leczenia uzupełniającego wczesnego NDRP oraz w przedziałach tygodniowych w okresie pozostawiania chorych na terapii raka

zaawansowanego (czas całkowity leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia).

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy (Rozdział 4.2)	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy (Rozdział 4.3)	10 lat (dożywni)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego modelu (Rozdział 4.4)	1 tydzień (7 dni)	Zgodnie z różnym rytmem stosowania ATEZO (2/3/4 tyg.)
Roczna stopa dyskonta dla kosztów (Rozdział 4.5)	5%	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe		
Cena jednostkowa produktu Tecentriq SC		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3 oraz Rozdział 4.7.1.1, Tabela 8)
Cena jednostkowa produktu Tecentriq IV		Zgodnie z obowiązującymi warunkami refundacji produktów Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg (zob. Rozdział 4.7.1.1, Tabela 9)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt podania ambulatoryjnego	177,38 zł	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszt podania w hospitalizacji jednodniowej	798,22 zł	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Ryczałt za diagnostykę w programie	123,43 zł za tydz. lecz. (1L NDRP, 2L NDRP, 1L DRP) 5 327,27 zł za terapię (lecz. adjuw. NDRP)	zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Zużycie zasobów		
Schemat dawkowania ATEZO SC	1875 mg (1 fiołka Tecentriq SC 1875 mg) co 3 tyg.	Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym i ChPL Tecentriq SC
Schematy dawkowania ATEZO IV	ATEZO IV co 3 tyg.: 1200 mg (1 fiołka Tecentriq IV 1200 mg) co 3 tyg. ATEZO IV co 2 tyg.: 840 mg (1 fiołka Tecentriq IV 840 mg) co 2 tyg. ATEZO IV co 4 tyg.: 1680 mg (2 fiołki Tecentriq IV 840 mg) co 4 tyg.	Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.6 i ChPL Tecentriq IV
Względna intensywność dawki ATEZO SC/IV	100%	Założenie planowego dawkowania
Odsetek podań ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym	■ (NDRP – leczenie adiuwantowe, 1L i 2L), ■ (1L DRP)	Prognoza Wnioskodawcy
Odsetek podań ATEZO IV w trybie ambulatoryjnym	5% (wszystkie wskazania)	Estymacja na podstawie UR NFZ 24/2023/IV oraz AWA Tecentriq NDRP 2022
Rozkład czasu trwania leczenia: leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	Estymator Kaplana-Meiera (do 18 cykli)	Badanie IMpower010; AE Tecentriq NDRP 2022
Rozkład czasu trwania leczenia: leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	Model Weibulla; parametry modelu: a = 0,19 (skala mies.), b = 0,741	Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ, dot. miesięcznej liczby leczonych pembrolizumabem w okresie 05.2018-12.2020
Rozkład czasu trwania leczenia: leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	Model Weibulla; parametry modelu: a = 0,238 (skala mies.), b = 0,778	Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ, dot. miesięcznej liczby leczonych atezolizumabem w okresie 01.2019-06.2021
Rozkład czasu trwania leczenia: leczenie 2. linii DRP w chorobie rozległej	Model składany: estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	AE Tecentriq DRP 2019

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 7.

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 17. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	bez dyskontowania kosztów	5% / rok	0% / rok	AOTMiT 2016
2	Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	████████	████████	Zgodnie z minimalną prognozą Wnioskodawcy
3	Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	████████	████████	Zgodnie z maksymalną prognozą Wnioskodawcy
4	Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV	5%	9%	Estymacja szacunkowa na podstawie danych NFZ za 2022 r. (UR NFZ 8/2023/IV)
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	1,64 zł	1,64 zł × 90% = 1,476 zł	Założenie własne, w oparciu o arbitralnie ustalony zakres zmienności
6	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	1,64 zł	1,64 zł × 110% = 1,804 zł	Założenie własne, w oparciu o arbitralnie ustalony zakres zmienności
7	RDI dla ATEZO = 95%	RDI = 100%	RDI = 95%	Średnia intensywność dawki ATEZO obserwowana w badaniach klinicznych (we wskazaniu NDRP – badanie <i>IMpower130</i> ; <i>PBAC 2020</i> oraz we wskazaniu DRP – badanie <i>IMpower133</i> ; <i>Horn 2018</i>) Ze względu na fakt, że redukcja dawki ATEZO nie jest zalecana w ChPL, przyjęto, że intensywność dawki wynika w całości z pominięcia/opóźnienia dawek, tj. w modelu naliczono 95% zaplanowanej liczby podań w pełnej dawce
8	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna	Model Weibulla	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: a = 0,148 (skala miesięczna), b = 1,169	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
9	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma	Model Weibulla	Model gamma TTOT; parametry modelu: a = -0,495 (skala miesięczna), b = -2,826	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
10	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna	Model Weibulla	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: $a = 0,161$ (skala miesięczna), $b = 1,350$	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
11	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma	Model Weibulla	Model gamma TTOT; parametry modelu: $a = -0,431$ (skala miesięczna), $b = -2,399$	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
12	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana	Model Weibulla	Model wykładniczy składany (<i>piecewise exponential</i>) w oparciu o dane z badania OAK	Podstawowy model przyjęty w AE Tecentriq NDRP 2018
13	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla	estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	Model Weibulla TTOT; parametry modelu: $a = 0,209$ (skala miesięczna), $b = 0,853$	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
14	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna	estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: $a = 0,201$ (skala miesięczna), $b = 1,083$	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
15	Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli	Estymator Kaplana-Meiera (do 18 cykli leczenia)	Estymator Kaplana-Meiera (do 16 cykli leczenia)	Zgodnie z badaniem <i>IMpower010</i> (pełnoroczna terapia = 16 cykli leczenia)
16	horyzont czasowy- 1 rok	10 lat	1 rok	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
17	horyzont czasowy- 2 lata	10 lat	2 lata	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
18	horyzont czasowy- 3 lata	10 lat	3 lata	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
19	horyzont czasowy- 5 lat	10 lat	5 lat	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
20	wagi do wskazania/komparatora: zastępowanie przez ATEZO SC wszystkich schematów proporcjonalnie do ich udziałów w sc. istn.	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Wagi dla komparatora zbiorczego ustalone przy założeniu, że schemat dawkowania IV nie wpływa na poziom zastępowania przez postać SC
21	wagi do wskazania/komparatora jak w scen. Istn.	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Alternatywny wariant ważenie, nie uwzględniający różnic w udziałach ATEZO SC ze względu na wskazanie i technologię zastępowaną

6 Walidacja modelu

6.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 365).

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.

6.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia atezolizumabu w formie podskórnej w leczeniu raka płuca. Wyniki przeglądu opisano w Rozdziale 13.2.

6.1.3 Walidacja zewnętrzna

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

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania atezolizumabu w podaniu podskórnym (produkt leczniczy Tecentriq SC w schemacie 1875 mg co 3 tygodnie) i atezolizumabu w podaniu dożylnym

(uśredniony komparator) w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

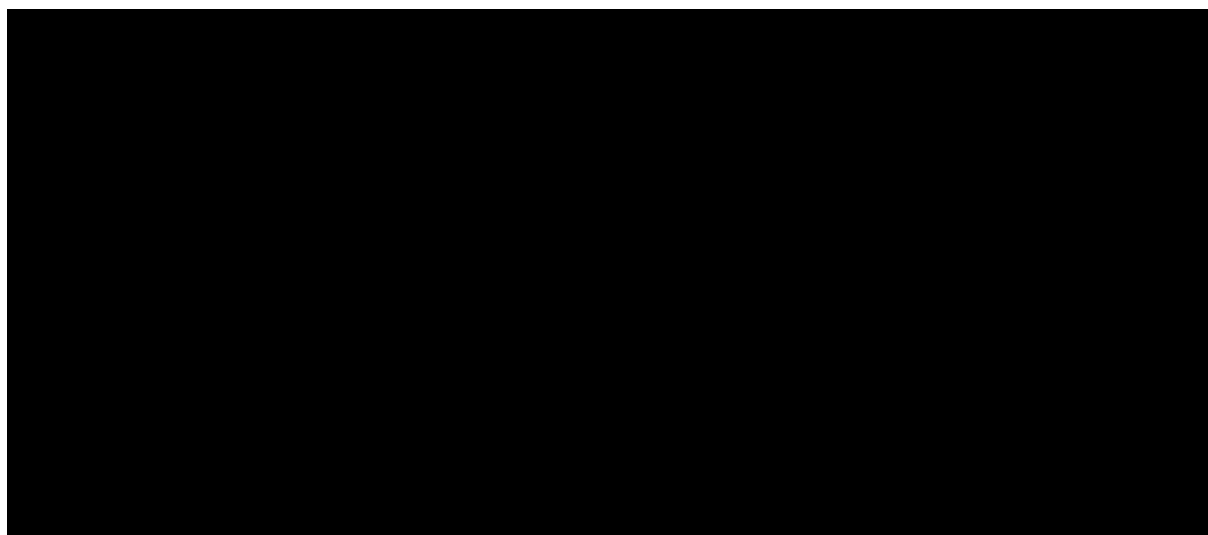
Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	ATEZO SC 1875 mg co 3 tyg.	ATEZO IV (ważony)	ATEZO SC vs ATEZO IV
Koszty całkowite, w tym:	██████████	██████████	██████████
Atezolizumab	██████████	██████████	██
Podanie leku w programie	██████████	10 291 zł	██████████
Diagnostyka w programie	4 718 zł	4 718 zł	0 zł

W wariantcie podstawowym analizy, średni całkowity koszt terapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych oszacowano na ██████████ (ATEZO SC) i ██████████ (uśredniony koszt ATEZO IV) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest ██████████ w porównaniu do terapii ATEZO IV.

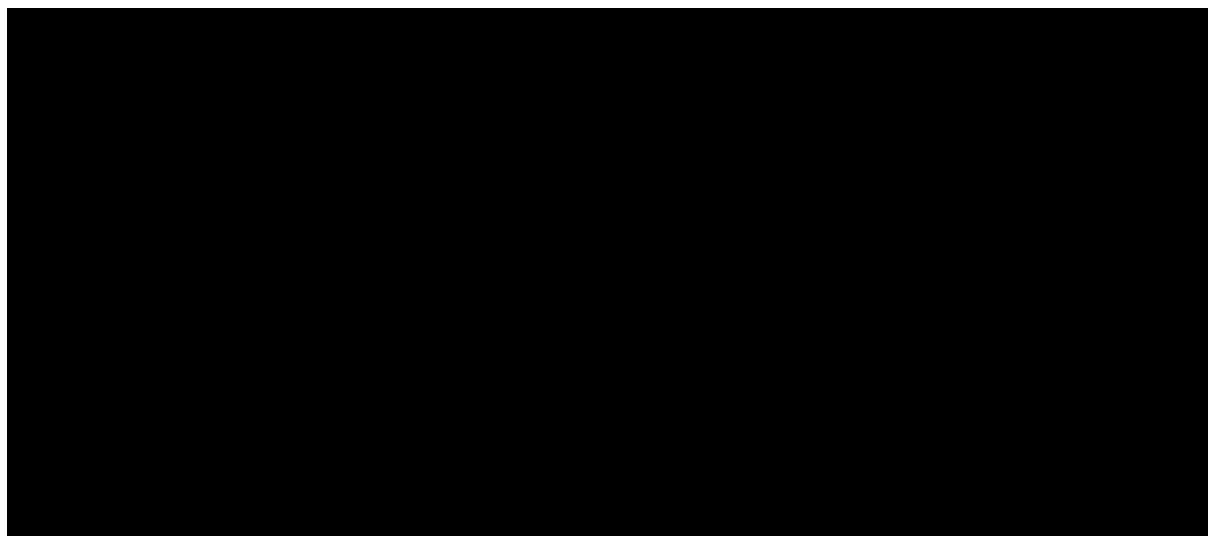
Wyniki analizy zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV ważony; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Wyniki dla porównania ATEZO SC względem poszczególnych schematów dawkowania atezolizumabu w podaniu dożylnym (Tecentriq IV w schematach: 1200 mg co 3 tygodnie, 840 mg co 2 tygodnie, 1680 mg co 4 tygodnie) w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, podsumowano w kolejnej tabeli.

Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV ważony; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.



Wyniki dla porównania ATEZO SC względem poszczególnych schematów dawkowania atezolizumabu w podaniu dożylnym (Tecentriq IV w schematach: 1200 mg co 3 tygodnie, 840 mg co 2 tygodnie, 1680 mg co 4 tygodnie) w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.); analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Parametr	ATEZO SC 1875 mg co 3 tyg.	ATEZO IV	ATEZO SC vs ATEZO IV
Komparator: ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.			
Koszty całkowite, w tym:	████████	260 431 zł	████████
Atezolizumab	████████	245 637 zł	██
Podanie leku w programie	████████	10 076 zł	████████
Diagnostyka w programie	4 718 zł	4 718 zł	0 zł
Komparator: ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.			
Koszty całkowite, w tym:	████████	272 029 zł	████████
Atezolizumab	████████	252 513 zł	████████
Podanie leku w programie	████████	14 798 zł	████████
Diagnostyka w programie	4 718 zł	4 718 zł	0 zł
Komparator: ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.			
Koszty całkowite, w tym:	████████	270 244 zł	████████
Atezolizumab	████████	257 968 zł	████████
Podanie leku w programie	████████	7 559 zł	████████

Parametr	ATEZO SC 1875 mg co 3 tyg.	ATEZO IV	ATEZO SC vs ATEZO IV
Diagnostyka w programie	4 718 zł	4 718 zł	0 zł

Średni całkowity koszt terapii w całym zakresie wskazań oszacowano na: ██████████ 260,4 tys. zł (ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.), 272,0 tys. zł (ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.), 270,2 tys. zł (ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.), w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest ██████████, odpowiednio o ██████████ w porównaniu do terapii ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg., ██████████ w porównaniu do terapii ATEZO IV 840 mg co 2 tyg. oraz ██████████ w porównaniu do terapii ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.

Wyniki CMA względem uśrednionego komparatora w podziale na poszczególne wskazania refundacyjne, w wariancie bez RSS, przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza w podziale na wskazania, bez uwzględnienia RSS.

Koszty całkowite we wskazaniu	ATEZO SC 1875 mg co 3 tyg.	ATEZO IV (ważony)	ATEZO SC vs ATEZO IV
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	██████████	294 787 zł	██████████
I linia leczenia zaawansowanego NDRP	██████████	305 444 zł	██████████
II linia leczenia zaawansowanego NDRP	██████████	217 021 zł	██████████
I linia leczenia DRP	██████████	188 398 zł	██████████
Łącznie wszystkie wskazania (ważony)	██████████	261 260 zł	██████████

W analizie bez uwzględnienia RSS, koszty wnioskowanej technologii są ██████████ od kosztów komparatora niezależnie od rozważanej subpopulacji. ██████████ wynosi od ██████████ we wskazaniu 1. linii leczenia DRP w chorobie rozległej do ██████████ we wskazaniu 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP.

7.2 Analiza progowa

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 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu Tecentriq SC 1875 mg tak, aby koszt terapii atezolizumabem we wstrzyknięciu podskórnym był równy kosztowi terapii komparatorem (inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

Wyniki w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS w porównaniu z uśrednionym komparatorem podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (ważony), analiza podstawowa.

	Cena zbytu netto (CZN)	Cena hurtowa (CH)	Cena hurtowa brutto (CHB)
Z uwzględnieniem RSS	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	████████	████████	████████

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg w porównaniu z ATEZO IV w analizie podstawowej wynosi ██████████ z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ bez uwzględnienia RSS. Cena progowa w wariantach bez RSS ██████████

Wyniki analizy progowej w porównaniu do poszczególnych schematów ATEZO IV (1200 mg co 3 tygodnie, 840 mg co 2 tygodnie, 1680 mg co 4 tygodnie) zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.), analiza podstawowa.

	Cena zbytu netto (CZN)	Cena hurtowa (CH)	Cena hurtowa brutto (CHB)
Z uwzględnieniem RSS			
ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.	████████	████████	████████
ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.	████████	████████	████████
ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS			
ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.	████████	████████	████████
ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.	████████	████████	████████
ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.	████████	████████	████████

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg względem pojedynczych schematów ATEZO IV wyniosła odpowiednio: ██████████ (ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg.), ██████████ (ATEZO IV 840 mg co 2 tyg.), ██████████ (ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg.) w wariantach z uwzględnieniem RSS.

8 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW) dla CMA

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona

w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Tecentriq SC 1875 mg. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

8.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania atezolizumabu SC (produkt leczniczy Tecentriq 1875 mg) oraz ATEZO IV (komparator ważony) w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono w tabeli poniżej.

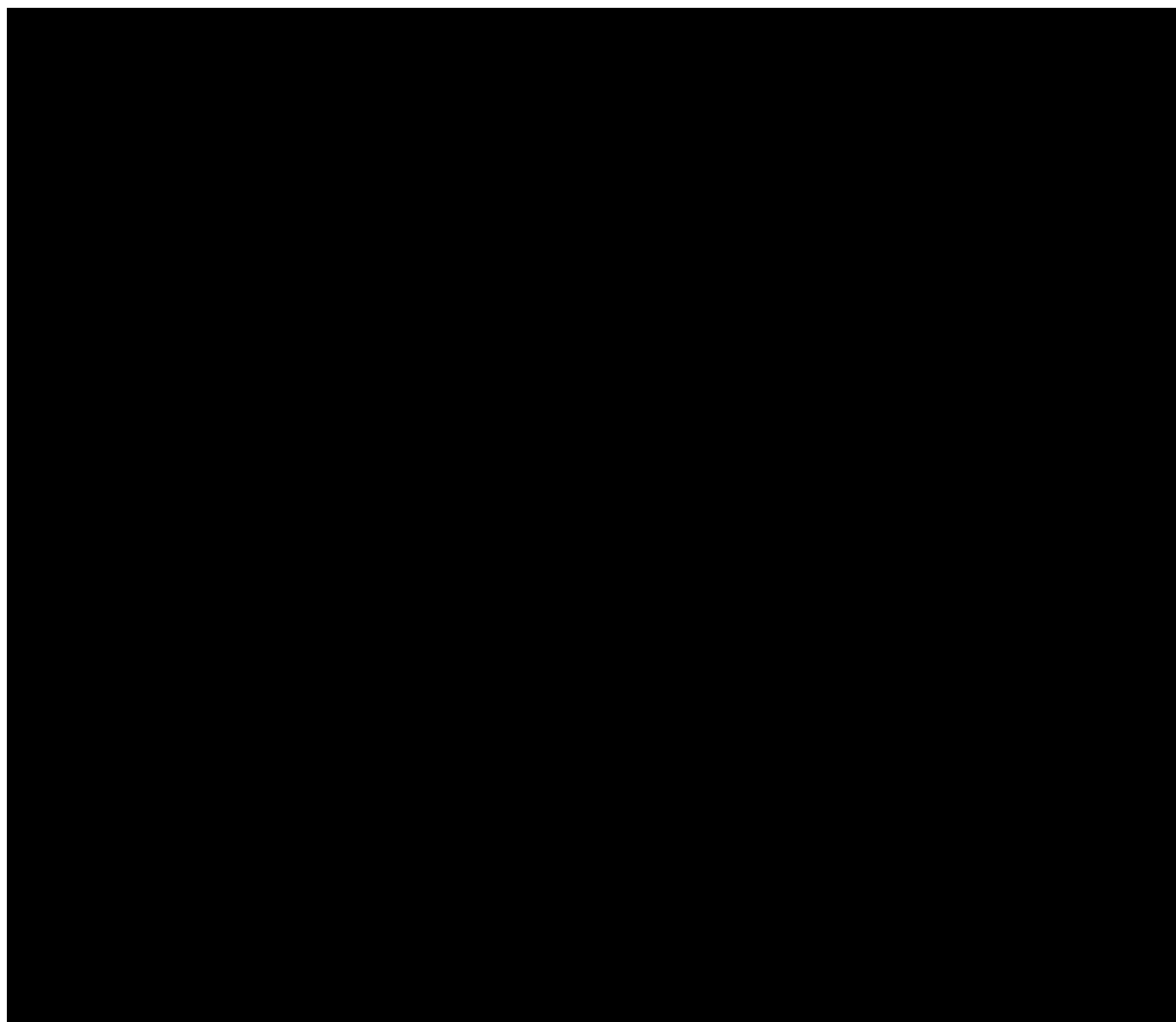
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy						
AW 1: bez dyskontowania kosztów						
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV						
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%						
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%						
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%						
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna						
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma						
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna						
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma						
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana						
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla						
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna						

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 20: Zastępowanie przez ATEZO SC wszystkich schematów proporcjonalnie do ich udziałów w sc. istn.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AW 21: wagi do wskazania/kompatora jak w scen. Istn.	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq SC ██████████ w zestawieniu z ATEZO IV (zob. Wykres 6).

Wykres 6. Analiza wrażliwości CMA, różnica kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem RSS.



Największą różnicę kosztów ocenianych terapii odnotowano w wariancie AW 3 (██████████), zakładającym maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych atezolizumabu w formie wstrzyknięcia podskórnego. ██████████ odnotowano natomiast w przypadku wariantu AW 2 (██████████), przyjmującego minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC.

Wyniki analizy wrażliwości względem pojedynczych schematów dawkowania ATEZO IV przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 13.3).

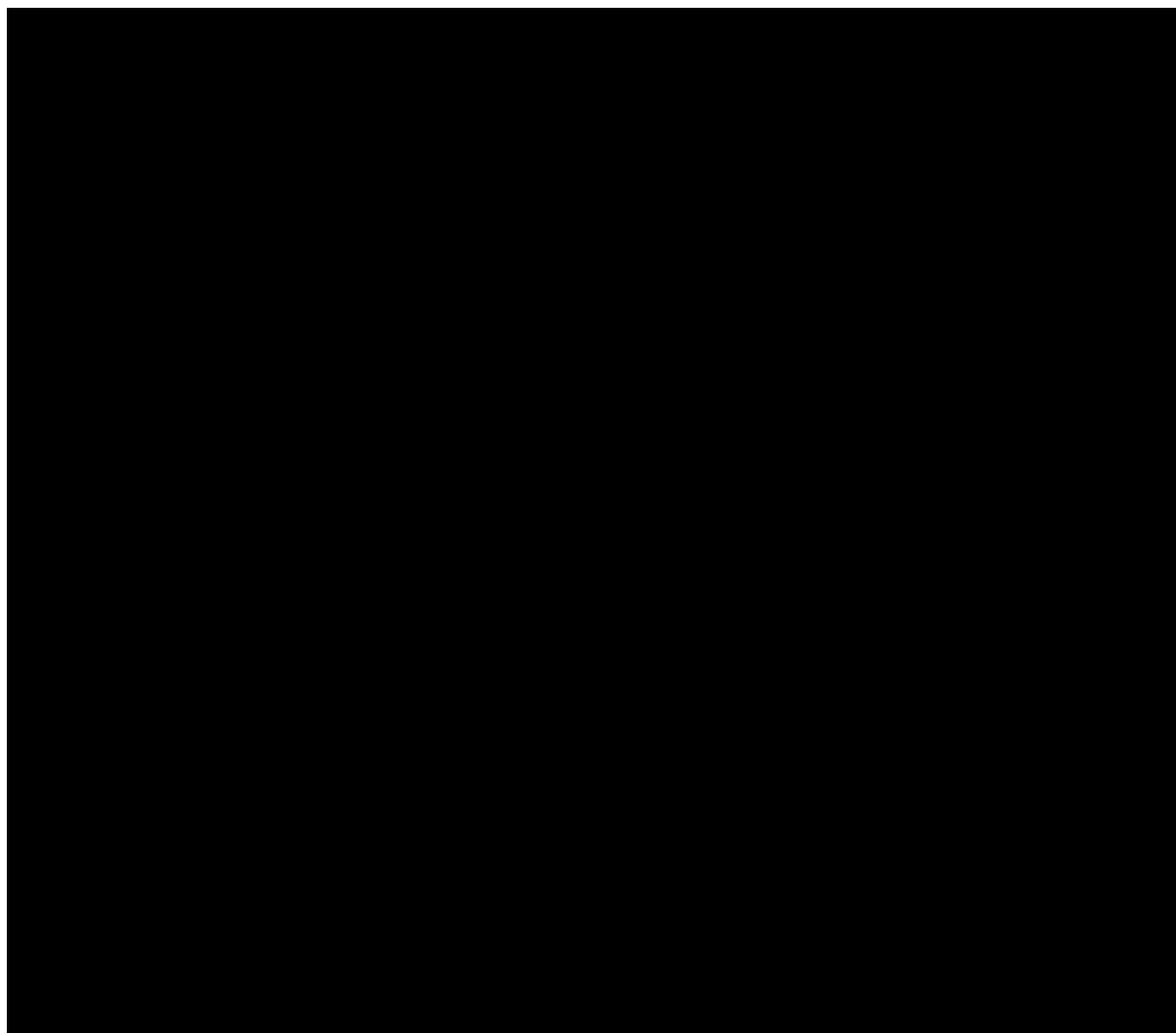
8.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania atezolizumabu SC (produkt leczniczy Tecentriq 1875 mg) oraz ATEZO IV (komparator ważony) w wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), bez uwzględnienia RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy			261 260 zł			
AW 1: bez dyskutowania kosztów			265 714 zł			
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			261 260 zł			
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			261 260 zł			
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV			260 927 zł			
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym-10%			259 759 zł			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			262 760 zł			
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%			248 433 zł			
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna			278 918 zł			
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma			259 120 zł			
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna			272 597 zł			
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma			260 171 zł			
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana			257 161 zł			
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla			263 320 zł			
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna			284 135 zł			
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli			251 957 zł			
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok			212 134 zł			
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata			241 574 zł			

Wykres 7. Analiza wrażliwości CMA, różnica kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy wrażliwości względem pojedynczych schematów dawkowania ATEZO IV przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 13.3).

9 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023) – wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Koszt	z RSS	bez RSS
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (ATEZO SC)	████████	████████
w tym koszt leku	████████	████████
Koszt stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 3 tyg.)	████████	260 431 zł
Koszt stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 2 tyg.)	████████	272 029 zł
Koszt stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 4 tyg.)	████████	270 244 zł
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnych *	████████	3,68 QALY
Współczynnik CUR stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 3 tyg.)	████████	70 851 zł/QALY
Współczynnik CUR stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 2 tyg.)	████████	74 006 zł/QALY
Współczynnik CUR stosowania technologii opcjonalnej (ATEZO IV co 4 tyg.)	████████	73 520 zł/QALY
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	████████	260 431 zł
CZN Tecentriq SC 1875 mg, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania		
CZN Tecentriq SC 1875 mg	████████	████████

* średni ważony efekt zdrowotny ATEZO na podstawie AE Tecentriq NDRP 2022, Peng 2021, AE Tecentriq NDRP 2018, AE Tecentriq DRP 2019

Ze względu na przyjętą technikę analityczną, obliczone ceny progowe są równe wyznaczonym w analizie podstawowej CMA (zob. Rozdział 7). Cena zbytu netto leku Tecentriq SC 1875 mg, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest równa cenie progowej obliczonej względem ██████████ w wariantcie z RSS i względem ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg. w wariantcie bez RSS.

10 Ograniczenia analizy

Odsetek podań atezolizumabu w trybie ambulatoryjnym

Ze względu na zbliżone koszty lekowe wnioskowanej technologii i komparatora, główną kategorią różniącą w analizie stanowi koszt podania atezolizumabu. Ogólnodostępne dane NFZ dotyczące liczby świadczeń rozliczanych w programach lekowych dotyczą łącznie wszystkich leków stosowanych w programie, bez możliwości wyszczególnienia poszczególnych substancji czynnych. W tej sytuacji, biorąc pod uwagę, że w większości programów onkologicznych stosowane są leki w różnych formach podania (doustne, dożylnie, podskórne), prognoza zwiększenia udziału świadczeń ambulatoryjnych po

wprowadzeniu formy podskórnej na podstawie doświadczeń z innych programów lekowych jest trudna. Przykładowo, w programie leczenia raka piersi (B.9), w którym najczęściej stosowanym lekiem (z prawie 40% udziałem w liczbie pacjentek) jest podskórna forma trastuzumabu, udział podań ambulatoryjnych jest istotnie wyższy niż w programie raka płuca (37% w liczbie pacjentek i 35% w liczbie świadczeń; *UR NFZ 24/2023/IV*), jednak efekt ten może częściowo wynikać z względnie wysokiego odsetka leczonych doustnie inhibitorami CDK4/6; z drugiej strony, trastuzumab SC wymaga u zdecydowanej większości pacjentek stosowania w skojarzeniu z lekiem dożylnym (pertuzumabem i/lub chemioterapią), co ogranicza możliwość podania w trybie ambulatoryjnym. Wnioskowana technologia (ATEZO SC) jest w dużej mierze pozbawiona ww. ograniczeń – w trzech z czterech rozważanych subpopulacji, atezolizumab jest podawany w monoterapii, jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego stosowane jest skojarzenie immunoterapii z CTH. Warto jednak podkreślić, że wykorzystane prognozy uwzględniają ww. czynnik – we wskazaniu leczenia DRP założono [REDACTED] podań ambulatoryjnych ATEZO SC. Przyjęte założenie wysokiego udziału podań ambulatoryjnych w pozostałych wskazaniach ([REDACTED]) jest także spójne z wcześniejszymi analizami dla innych leków biologicznych Wnioskodawcy w formie podskórnej – trastuzumabu (*AE Herceptin SC 2017*) i rytuksymabu (*AE Mabthera SC 2014*).

Modelowanie czasu leczenia

Ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania immunoterapii w rzeczywistych warunkach programu lekowego dla wskazań leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP oraz leczenia pierwszego rzutu raka drobnokomórkowego, rozkład czasu leczenia ATEZO w tych subpopulacjach przyjęto w oparciu o dane z rejestracyjnych badań klinicznych dla atezolizumabu (*IMpower010*, *IMpower133*). Analiza wrażliwości z wykorzystaniem alternatywnych krzywych przeżycia we wskazaniu DRP nie wykazała jednak istotnego wpływu na wyniki analizy. Z kolei zmienność czasu leczenia adiuwantowego jest stosunkowo niewielka, gdyż maksymalny czas stosowania ATEZO jest ograniczony do jednego roku, a zdecydowana większość pacjentów kończy pełny kurs leczenia, związku z czym wykorzystany estymator Kaplana-Meiera z badania powinien dostatecznie odzwierciedlać rzeczywiste warunki leczenia w programie.

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

11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była opłacalności produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. subcutaneous), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Wnioskowany zakres wskazań refundacyjnych ATEZO SC jest zgodny z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi atezolizumabu w formie dożylniej (produkty lecznicze Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg) i obejmuje: 1) leczenie adiuwantowe wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), 2) leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP, 3) leczenie kolejnego rzutu zaawansowanego NDRP, 4) leczenie pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w chorobie rozległej (MZ 11/12/2023). W związku z powyższym, komparatorem dla wnioskowanej interwencji był atezolizumab podawany dożylnie w jednym z trzech opcjonalnych, równoważnych klinicznie schematów dawkowania: 1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. i 1680 mg co 4 tyg.

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej między atezolizumabem w postaci do wstrzyknięcia podskórnego a ATEZO we wlewie dożylnym (AKL Tecentriq SC 2024), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, koszty podania leków (z wyłączeniem kosztów chemioterapii) oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione, ponieważ w analizie klinicznej wykazano podobny profil bezpieczeństwa postaci dożylniej i podskórnej atezolizumabu (AKL Tecentriq SC 2024).

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

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne. W analizie z uwzględnieniem RSS, w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym [REDACTED].

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W wyniku przeprowadzonego

systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych. Może to wynikać z faktu, iż atezolizumab stosowany podskórnie jest dość nowym produktem leczniczym – Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską w styczniu 2024 roku¹.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

12 Wnioski końcowe

Zastosowanie postaci podskórnej atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq SC 1875 mg) w programie lekowym B.6 [REDACTED] w porównaniu ze standardowym podaniem dożylnym atezolizumabu (ATEZO IV) – średni koszt terapii ATEZO SC w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych jest [REDACTED] od ATEZO IV w wariancie z uwzględnieniem RSS. [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych wariantów AW wnioskowane technologia [REDACTED]

Refundowana obecnie terapia atezolizumabem wymaga podania leku w postaci dożylnego wlewu – czasochłonnej i pracochłonnej procedury medycznej, związanej z dyskomfortem pacjentów. Dłuższy czas przebywania pacjentów w placówce medycznej związany jest z obciążeniem personelu medycznego, które można zredukować poprzez zastosowanie podskórnej drogi podania leku. Udostępnienie pacjentom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu atezolizumabu do podań podskórnych daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy. Możliwość rozliczenia kosztu podania leku w formie podskórnej w ramach porad ambulatoryjnej zamiast dominującego w przypadku podania ATEZO IV trybu hospitalizacji jednodniowej wygeneruje również realne oszczędności wydatków płatnika publicznego przeznaczonych na obsługę programu lekowego, przy neutralnym wpływie na budżet lekowy.

¹ <https://www.onclive.com/view/european-commission-approves-subcutaneous-atezolizumab-with-enhance-for-several-cancers>

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

13.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

13.2.1 Metodyka

13.2.1.1 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.

13.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 29. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z rakiem płuca niedrobnokomórkowym (NDRP) lub drobnokomórkowym (DRP)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań (SC) (atezolizumab)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

13.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 4 marca 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu RP – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 190 677
#2	atezolizumab	3 496
#3	#1 AND #2	168
#4	subcutaneous OR SC	1 536 896
#5	#3 AND #4	19

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu RP – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmaco-economic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	107 897
#2	atezolizumab	1 469
#3	#1 AND #2	56
#4	subcutaneous OR SC	58 186
#5	#3 AND #4	3

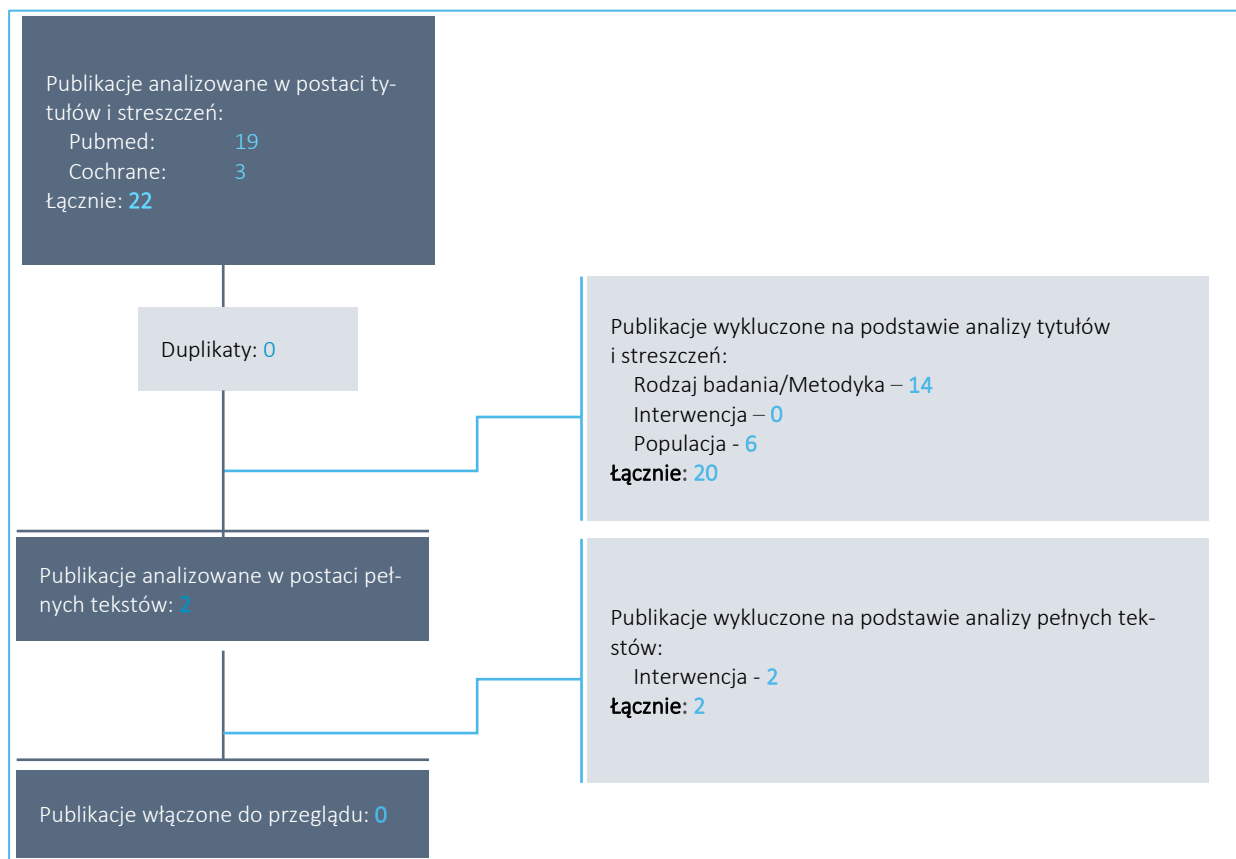
W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej włączono **22 publikacje**, które zostały poddane analizie.

13.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **22 publikacje**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Tecentriq.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

Może to wynikać z faktu, iż atezolizumab stosowany podskórnie jest dość nowym produktem leczniczym – Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską w styczniu 2024 roku².

13.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Dodatkowo 17 stycznia 2024 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

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

² <https://www.onclive.com/view/european-commission-approves-subcutaneous-atezolizumab-with-enhance-for-several-cancers>

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano raportów przedstawiających ocenę atezolizumabu w formie podskórnej w leczeniu dorosłych chorych na raka płuca.

13.3 Wyniki analizy wrażliwości ATEZO SC vs pojedyncze schematy dawkowania ATEZO IV

13.3.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg., z uwzględnieniem RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta				Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)				
wariant podstawowy							
AW 1: bez dyskontowania kosztów							
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC							
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC							
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV							
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym-10%							

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%						
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%						
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna						
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma						
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna						
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma						
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana						
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla						
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna						
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli						
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok						
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata						
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata						
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat						

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 840 mg co 2 tyg., z uwzględnieniem RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy						
AW 1: bez dyskontowania kosztów						
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV						

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%						
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%						
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%						
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna						
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma						
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna						
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma						
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana						
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla						
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna						
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli						
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok						
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata						
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata						
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat						

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg., z uwzględnieniem RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy						
AW 1: bez dyskutowania kosztów						
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC						

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV						
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%						
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%						
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%						
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna						
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma						
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna						
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma						
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana						
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla						
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna						
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli						
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok						
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata						
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata						
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat						

13.3.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg., bez uwzględnienia RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy			260 431 zł			
AW 1: bez dyskontowania kosztów			264 859 zł			

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	██████	██████	260 431 zł	██████	██████	██████
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	██████	██████	260 431 zł	██████	██████	██████
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV	██████	██████	260 105 zł	██████	██████	██████
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	258 952 zł	██████	██████	██████
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	261 910 zł	██████	██████	██████
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%	██████	██████	247 645 zł	██████	██████	██████
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna	██████	██████	278 012 zł	██████	██████	██████
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma	██████	██████	258 301 zł	██████	██████	██████
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna	██████	██████	271 717 zł	██████	██████	██████
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma	██████	██████	259 348 zł	██████	██████	██████
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana	██████	██████	256 345 zł	██████	██████	██████
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla	██████	██████	262 457 zł	██████	██████	██████
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna	██████	██████	283 152 zł	██████	██████	██████
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli	██████	██████	251 137 zł	██████	██████	██████
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok	██████	██████	211 646 zł	██████	██████	██████
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata	██████	██████	240 846 zł	██████	██████	██████
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata	██████	██████	251 885 zł	██████	██████	██████
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat	██████	██████	258 340 zł	██████	██████	██████

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 840 mg co 2 tyg., bez uwzględnienia RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy	██████	██████	272 029 zł	██████	██████	██████

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
AW 1: bez dyskontowania kosztów			276 834 zł			
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			272 029 zł			
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			272 029 zł			
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV			271 550 zł			
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%			270 077 zł			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			273 980 zł			
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%			258 663 zł			
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna			290 837 zł			
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma			269 740 zł			
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna			284 130 zł			
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma			270 856 zł			
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana			267 770 zł			
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla			274 370 zł			
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna			296 454 zł			
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli			262 114 zł			
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok			218 519 zł			
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata			250 975 zł			
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata			262 846 zł			
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat			269 840 zł			

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg., bez uwzględnienia RSS.

Wariant AW	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg	Progowa CHB Tecentriq sc 1875 mg
	ATEZO SC	w tym koszt ref. Tecentriq SC	ATEZO IV (ważony)			
wariant podstawowy			270 244 zł			
AW 1: bez dyskontowania kosztów			274 973 zł			
AW 2: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			270 244 zł			
AW 3: Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC			270 244 zł			
AW 4: Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV			270 000 zł			
AW 5: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%			269 017 zł			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			271 472 zł			
AW 7: RDI dla ATEZO = 95%			256 968 zł			
AW 8: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna			288 504 zł			
AW 9: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma			268 047 zł			
AW 10: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna			281 921 zł			
AW 11: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma			269 137 zł			
AW 12: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana			265 947 zł			
AW 13: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla			272 560 zł			
AW 14: Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna			294 045 zł			
AW 15: Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli			263 775 zł			
AW 16: horyzont czasowy- 1 rok			217 224 zł			
AW 17: horyzont czasowy- 2 lata			249 427 zł			
AW 18: horyzont czasowy- 3 lata			261 430 zł			
AW 19: horyzont czasowy- 5 lat			268 140 zł			

13.4 Walidacja projekcji modeli TTOT dla wskazań 1L NDRP i 2L NDRP do danych rzeczywistych NFZ

Tabela 38. Symulacja przepływu pacjentów leczonych ATEZO we wskazaniu 2L NDRP vs dane rzeczywiste NFZ za okres 01.2019-06.2021.

miesiąc	Liczba nowych pacjentów (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (projekcja modelu)	% różnica liczby leczonych (projekcja modelu vs dane NFZ)	Błąd średniokwadratowy
sty.19	29	29	29	0%	0
lut.19	56	79	79	0%	0
mar.19	67	135	130	-4%	21
kwi.19	69	188	176	-7%	155
maj.19	46	206	191	-8%	217
cze.19	52	211	213	1%	3
lip.19	65	248	245	-1%	11
sie.19	47	251	254	1%	7
wrz.19	75	283	291	3%	65
paź.19	70	316	317	0%	1
lis.19	51	322	321	0%	1
gru.19	65	335	340	1%	25
sty.20	55	336	346	3%	105
lut.20	54	337	352	4%	217
mar.20	79	376	382	2%	37
kwi.20	64	380	392	3%	140
maj.20	60	404	397	-2%	44
cze.20	80	431	423	-2%	65
lip.20	76	455	440	-3%	228
sie.20	68	450	447	-1%	9
wrz.20	56	447	442	-1%	26
paź.20	51	445	434	-3%	122
lis.20	41	412	418	1%	36
gru.20	47	414	411	-1%	7
sty.21	40	380	399	5%	350
lut.21	61	404	409	1%	29
mar.21	49	406	405	0%	1
kwi.21	45	397	398	0%	1
maj.21	40	386	387	0%	2

miesiąc	Liczba nowych pacjentów (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (projekcja modelu)	% różnica liczby leczonych (projekcja modelu vs dane NFZ)	Błąd średniokwadratowy
cze.21	33	377	372	-1%	27
łącznie	1 691	Średnio: 328/mies.	Średnio: 328/mies.	0%	1 953

Tabela 39. Symulacja przepływu pacjentów leczonych PEMBRO we wskazaniu 1L NDRP vs dane rzeczywiste NFZ za okres 05.2018-12.2020.

miesiąc	Liczba nowych pacjentów (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (projekcja modelu)	% różnica liczby leczonych (projekcja modelu vs dane NFZ)	Błąd średniokwadratowy
maj.18	2	2	2	0%	0
cze.18	19	20	21	3%	0
lip.18	28	47	45	-4%	4
sie.18	31	73	69	-6%	17
wrz.18	29	89	88	-1%	1
paź.18	34	108	110	2%	3
lis.18	47	143	142	0%	0
gru.18	38	153	162	5%	75
sty.19	41	180	183	1%	7
lut.19	39	192	200	4%	57
mar.19	40	209	216	3%	51
kwi.19	40	232	231	0%	1
maj.19	41	246	246	0%	0
cze.19	20	240	239	0%	1
lip.19	45	270	259	-4%	116
sie.19	40	281	271	-4%	95
wrz.19	41	291	283	-3%	57
paź.19	58	325	312	-4%	181
lis.19	38	321	316	-2%	28
gru.19	40	314	323	3%	79
sty.20	40	329	330	0%	1
lut.20	46	334	342	2%	69
mar.20	65	386	372	-4%	186
kwi.20	49	375	382	2%	50
maj.20	56	381	399	4%	318
cze.20	55	412	413	0%	1

miesiąc	Liczba nowych pacjentów (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (Statystyki NFZ)	Liczba leczonych w danym miesiącu (projekcja modelu)	% różnica liczby leczonych (projekcja modelu vs dane NFZ)	Błąd średniokwadratowy
lip.20	64	435	435	0%	0
sie.20	47	424	437	3%	165
wrz.20	59	448	452	1%	18
paź.20	53	472	460	-3%	150
lis.20	63	474	477	1%	10
gru.20	80	519	509	-2%	94
łącznie	1 388	Średnio: 273/mies.	Średnio: 273/mies.	0%	1 836

Spis Tabel

Tabela 1. Udział poszczególnych subpopulacji w analizie minimalizacji kosztów w całym zakresie wnioskowanych wskazań.....	13
Tabela 2. Zalecane dawkowanie leku Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym (<i>ChPL Tecentriq SC</i>).....	14
Tabela 3. Zalecane dawkowanie leku Tecentriq we wlewie dożylnym (<i>ChPL Tecentriq IV</i>).....	16
Tabela 4. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.	16
Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Tecentriq SC.	18
Tabela 6. Modele parametryczne dobrane według wnioskowanych wskazań.	28
Tabela 7. Średnie i mediany czasu leczenia w poszczególnych wskazaniach zgodnie z podstawowymi modelami TTOT.	29
Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Tecentriq SC 1875 mg, kształtujące cenę wnioskowanej technologii.....	31
Tabela 9. Obowiązujące warunki refundacji Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg, kształtujące ceny komparatora.	32
Tabela 10. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora.	32
Tabela 11. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do <i>NFZ 7/2024/DGL</i>).....	34
Tabela 12. Odsetek podań ATEZO w trybie ambulatoryjnym w zależności od wskazania.	35
Tabela 13. Koszty podania ATEZO SC vs ATEZO IV w zależności od wskazania.	36
Tabela 14. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (<i>NFZ 7/2024/DGL</i>).	37
Tabela 15. Koszt diagnostyki w programie lekowym według wskazania refundacyjnego atezolizumabu (<i>NFZ 7/2024/DGL</i>).	37
Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	38
Tabela 17. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	40
Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	43
Tabela 19. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	44
Tabela 20. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza w podziale na wskazania, z uwzględnieniem RSS.....	44
Tabela 21. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	45
Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.); analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	46

Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony); analiza w podziale na wskazania, bez uwzględnienia RSS.	47
Tabela 24. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (ważony), analiza podstawowa.	48
Tabela 25. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg., 1680 mg co 4 tyg.), analiza podstawowa.	48
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem RSS.	49
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), bez uwzględnienia RSS.	52
Tabela 28. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, Tecentriq SC 1875 mg vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	55
Tabela 29. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	60
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu RP – <i>Pubmed</i>	60
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tecentriq w leczeniu RP – <i>Cochrane Library</i>	61
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg., z uwzględnieniem RSS.	63
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 840 mg co 2 tyg., z uwzględnieniem RSS.	64
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg., z uwzględnieniem RSS.	65
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg., bez uwzględnienia RSS.	66
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 840 mg co 2 tyg., bez uwzględnienia RSS.	67
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, ATEZO SC vs ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg., bez uwzględnienia RSS.	69
Tabela 38. Symulacja przepływu pacjentów leczonych ATEZO we wskazaniu 2L NDRP vs dane rzeczywiste NFZ za okres 01.2019-06.2021.	70
Tabela 39. Symulacja przepływu pacjentów leczonych PEMBRO we wskazaniu 1L NDRP vs dane rzeczywiste NFZ za okres 05.2018-12.2020.	71

Spis Wykresów

Wykres 1. Symulacja miesięcznej liczby leczonych ATEZO w 2L NDRP na podstawie modelu Weibulla vs rzeczywista liczba leczonych wg Statystyk NFZ za okres 01.2019-06.2021.....	26
Wykres 2. Symulacja miesięcznej liczby leczonych PEMBRO w 1L NDRP na podstawie modelu Weibulla vs rzeczywista liczba leczonych wg Statystyk NFZ za okres 05.2018-12.2020.....	28
Wykres 3. Podstawowe krzywe czasu leczenia ATEZO w modelu wg wskazań refundacyjnych.....	29
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV ważony; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	43
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV ważony; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	46
Wykres 6. Analiza wrażliwości CMA, różnica kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), z uwzględnieniem RSS. ...	51
Wykres 7. Analiza wrażliwości CMA, różnica kosztów ATEZO SC vs ATEZO IV (ważony), bez uwzględnienia RSS. ..	54
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Tecentriq.....	62

Piśmiennictwo

- AE Herceptin SC 2017** Aestimo s.c. Herceptin® s.c. (trastuzumab) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/089/AW/089_AW_OT_4351_27_Herceptin_sc_AE_2017.09.08.pdf
- AE MabThera SC 2014** Pracownia HTA s.c. Rytuksymab (MabThera) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna, wersja 1.00. Kraków, kwiecień 2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/AW/201_AW_3_OT-4351-25_MabThera_chloniaki_nieziarnicze_2014.10.21.pdf
- AE Tecentriq DRP 2019** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobno-komórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2019.
- AE Tecentriq NDRP 2018** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2018.
- AE Tecentriq NDRP 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. Kraków, 2021.
- AE Tecentriq NDRP 2022** Aestimo s.c. 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, wersja 1.0. Kraków, 2022.
- AKL Tecentriq NDRP 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 kliniczna. Kraków, 2021.
- AKL Tecentriq SC 2024** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) 1875 mg roztwór do wstrzykiwań (SC) w leczeniu drobno-komórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna. Kraków, 2024.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2006%2005%20Obwieszczenie_rek_54_2023%20publikacja%20BIP.pdf. Data ostatniego dostępu: 23.01.2024 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.7.2023** 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). Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20Mz%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf. Data ostatniego dostępu: 23.01.2024 r.
- APD 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 problemu decyzyjnego. Kraków, 2021.

- APD Tecentriq SC 2024** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) 1875 mg roztwór do wstrzykiwań (SC) w leczeniu drobno- i niedrobno- komórkowego raka płuca w ramach programu lekowego. Analiza problem decyzyjnego. Kraków, 2024.
- AWA Tecentriq NDRP 2022** AOTMiT. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobno- komórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.
- BIA Tecentriq SC 2024** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) 1875 mg roztwór do wstrzykiwań (SC) w leczeniu drobno- i niedrobno- komórkowego raka płuca w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków, 2024.
- Burotto 2023** Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraез-Baranda L, Liu SN, Chan P, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Zanghi JA, Leutgeb B, Felip E. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol.* 2023 Aug;34(8):693-702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009. Epub 2023 Jun 1. Erratum in: *Ann Oncol.* 2024 Jan 8;; PMID: 37268157.
- Burotto 2023a** Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraез Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Castro Sanchez AY, Zanghi J, Felip E. IMscin001 part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, Vol. 34, Supl 2, S823, Abstract No 1447P. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2478>
- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Review. Atezolizumab (Tecentriq). *Canadian Journal of Health Technologies*, December 2022, Volume 2, Issue 12. ISSN: 2563-6596 <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/PC0269r/PC0269r/3712>
- ChPL Tecentriq IV** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2024 r.
- ChPL Tecentriq SC** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań. Dostęp online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2024 r.
- Horn 2018** Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
- Morrissey 2019** Morrissey KM, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, et al. . Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the post-marketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* (2019) 84:1257–67.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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.
- NFZ 175/2023/DGL** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- NFZ 7/2024/DGL** Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24-01-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- PBAC 2020** Australian Public Assessment Report for Atezolizumab. June 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-atezolizumab-200604.pdf>. Data ostatniego dostępu: 01.03.2024 r.
- Peng 2021** Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther* 2021; 38(5):2447-2457.
- UR 24/2023/IV NFZ** Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
- UR NFZ 8/2023/IV** Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.