

Analiza wpływu na budżet płatnika

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2021 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Perspektywa analizy.....	15
2.3 Horyzont czasowy	15
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3 Populacja docelowa.....	19
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	19
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	31
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	33
3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	33
3.4.1 Scenariusz istniejący.....	33
3.4.2 Scenariusz nowy	34
4 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	35
4.1 Wariant minimalny	36
4.2 Wariant maksymalny	37
5 Analiza kosztów	39
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu	41
7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	42
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	43
8.1 Wariant podstawowy.....	43
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	43
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	44

8.1.3	Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki Tecentriq i Avastin	46
8.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	47
8.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	47
8.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	48
8.2.3	Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki Tecentriq i Avastin	48
8.3	Analiza wrażliwości	50
8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	51
8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	54
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	58
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	58
11	Dyskusja i ograniczenia	59
12	Wnioski końcowe	62
13	Załączniki.....	63
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	63
13.2	Historyczne dane NFZ dotyczące stosowania sorafenibu w programie B.5.....	64
13.3	Epidemiologia HCC	65
13.4	Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii	65
	Spis Tabel.....	68
	Spis Wykresów	70
	Piśmiennictwo.....	71

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATEZO	atezolizumab
ATEZO+BEWA	atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem
AW	analiza wrażliwości
AWB	analiza wpływu na budżet
BEWA	bewacyzumab
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget impact analysis</i>)
BSC	najlepsze postępowanie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EHS	rozśiew pozawątrobowy do węzłów chłonnych i odległych narządów (z ang. <i>extrahepatic spread</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
mc.	masa ciała
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PS	stan sprawności (z ang. <i>performance status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

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

RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SORA	sorafenib
TK	tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
CTC-AE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
CUA	analiza typu użyteczności-kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
TTOT	czas pozostawania na leczeniu (z ang. <i>time to off treatment</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
RDI	względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) skojarzonego z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

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

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

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

Metodyka

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) niestosujący w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne. Szczegółową charakterystykę populacji docelowej, określoną poprzez kryteria kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją (schemat ATEZO+BEWA) w ramach wnioskowanego programu lekowego określono w projekcie programu (*PPL Tecentriq*).

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której terapia z zastosowaniem produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) i Avastin (bewacyzumab) nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu; zgodnie z rzeczywistą praktyką założono, że pacjenci z populacji docelowej otrzymują obecnie sorafenib w ramach programu lekowego B.5 (w przypadku nieobecności rozsiewu pozawątrobowego, EHS) lub leczenie wyłącznie objawowe;
- nowym, odzwierciedlającym stan w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją leczenia ATEZO+BEWA we wnioskowanym programie lekowym, co będzie skutkowało stopniowym zastępowaniem dotychczas stosowanych technologii opcjonalnych (sorafenibu i BSC) przez wnioskowaną interwencję.

Wynikiem głównym analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

Analizę przeprowadzono w czteroletnim horyzoncie czasowym licząc od zakładanej daty wprowadzenia refundacji produktów Tecentriq i Avastin we wnioskowanym wskazaniu, tj. przedział czasowy od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2025 r.

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariantcie podstawowym analizy, liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA oszacowano w oparciu o wyniki badania rynkowego przeprowadzonego w 2020 roku przez firmę IQvia, w którym poddano analizie przebieg leczenia próby pacjentów z HCC w momencie kwalifikacji i dyskwalifikacji do istniejącego programu lekowego z zastosowaniem sorafenibu (n = 317), jak również pacjentów leczonych poza ośrodkami realizującymi program lekowy.

W scenariuszu nowym założono, że atezolizumab przejmie [REDAKTOWANE]. Alternatywne założenia testowano w analizie wrażliwości.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (AE Tecentriq

2021). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne). Analizę wykonano równoległe w dwóch wariantach: bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania terapii ATEZO+BEWA ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Liczebność populacji i liczba leczonych

W wariantcie podstawowym prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED]

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

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w schemacie ATEZO+BEWA w programie wynosi [REDACTED]. Uwzględniając równomierne w skali roku tempo włączania pacjentów do programu, jak również rozkład czasu leczenia ATEZO+BEWA, średniomiesięczna liczba leczonych miesięcznie wnioskowaną interwencją wyniesie kolejno [REDACTED] w wariantcie podstawowym.

Analiza podstawowa

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Tecentriq i Avastin w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Avastin wynosi [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

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

Bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika wynoszą kolejno [REDACTED] w czterech latach horyzontu analizy.

Kwota refundacji produktu leczniczego Tecentriq w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego Avastin wynosi odpowiednio [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

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

Analiza wariantów skrajnych

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Tecentriq i Avastin w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- W wariacie minimalnym: [REDACTED]
- W wariacie maksymalnym: [REDACTED]

Bez uwzględnienia RSS

W wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w pierwszych czterech latach wynoszą:

- W wariacie minimalnym: 18,6 mln zł (Rok 1), 36,8 mln zł (Rok 2), 45,5 mln zł (Rok 3) i 49,0 mln zł (Rok 4);
- W wariacie maksymalnym: 46,9 mln zł (Rok 1), 98,0 mln zł (Rok 2), 128,0 mln zł (Rok 3) i 144,8 mln zł (Rok 4).

Analiza wrażliwości

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie czteroletnim mieściły się w zakresie

+/- 25% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w scenariuszu z założeniem dłuższego czasu leczenia sorafenibem, zgodnym z danymi NFZ z realizacji programu B.5 oraz w scenariuszach minimalnego i maksymalnego poziomu zastąpienia technologii opcjonalnych przez ATEZO+BEWA.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq spowoduje [REDACTED]

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do chorych na zaawansowanego HCC, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego ani terapii lokoregionalnych. Są to pacjenci, dla których obecnie w Polsce jedyną dostępną terapią jest sorafenib – lek pozwalający tylko w niewielkim stopniu wydłużyć przeżycie, przy braku pozytywnego wpływu na jego jakość; lub dla których, z uwagi na rozsiew pozawątrobowy, nie jest dostępna żadna z aktywnych terapii zalecanych przez wytyczne. Obecna sytuacja nie pozwala na realizację głównych celów terapii chorych na zaawansowanego HCC, w postaci znaczącego wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia. Istnieje zatem

istotna potrzeba nowych terapii, pozwalających na uzyskanie istotnych korzyści w zakresie całkowitego przeżycia, jak i przeżycia bez progresji oraz jakości życia w docelowej grupie chorych.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. W pewnym stopniu zaspokoi ona również potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, gdyż dla części populacji (chorych z rozsiewem pozawątrobowym) będzie to pierwszy skuteczny lek refundowany w rozważanym wskazaniu w Polsce.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) skojarzonego z bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) w 1. linii leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub są one nieskuteczne.

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

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

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

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianej interwencji (ATEZO+BEWA) w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);

- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*);
- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktów Tecentriq i Avastin.

Analizę wpływu na budżet wykonano w wariantach: podstawowym oraz skrajnych – minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o kluczowe parametry związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej i rozpowszechnieniem wnioskowanej interwencji. Opracowanie zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych m.in. z zużyciem leków, ceną atezolizumabu i prognozowanym udziałem ATEZO+BEWA w liczbie leczonych pacjentów (szczegóły zawiera Rozdział 8.3, str. 50).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016. W modelu (arkusz MS Excel) obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym terapia z zastosowaniem produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) i Avastin (bewacyzumab) nie jest refundowana w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. W scenariuszu istniejącym brak refundacji schematu ATEZO+BEWA będzie obowiązywać we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy. Dostępne opcje leczenia obejmują: zastosowanie sorafenibu w ramach istniejącego programu lekowego (zał. B.5 do *MZ 21/04/2021*) u chorych bez rozsiewu pozawątrobowego (bez EHS) oraz leczenie wyłącznie objawowe w podgrupie z EHS.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji leczenia ATEZO+BEWA we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie finansowania ATEZO+BEWA spowoduje stopniowe zastępowanie dotychczas stosowanych technologii opcjonalnych (sorafenibu i BSC) przez wnioskowaną interwencję.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec czego ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

2.3 Horyzont czasowy

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem we wnioskowanym wskazaniu (okres dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych). Ze względu na przyjęte założenia dotyczące penetracji rynku przez ATEZO+BEWA (osiągnięcie docelowych udziałów w czwartym roku), horyzont czteroletni jest wystarczający do osiągnięcia równowagi i stabilnej sprzedaży wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2022 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2025 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na miesięczne cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

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

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

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

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1200 mg	05902768001167	19 389,24 zł	20 358,70 zł	20 358,70 zł	0 zł (bezpłatnie)
Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 100 mg	05909990010486	1 171,80 zł	1 230,39 zł	568,53 zł	0 zł (bezpłatnie)
Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 400 mg	05909990010493	4 687,20 zł	4 921,56 zł	2 274,12 zł	0 zł (bezpłatnie)

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



Tecentriq® (atezolizumab)

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

3 Populacja docelowa

3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” (projekt opisu programu przedstawiono w *APD Tecentriq 2020*), do leczenia z zastosowaniem produktu Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniające łącznie poniższe kryteria:

[Redacted text block containing criteria for patient eligibility]

[Redacted text block]

Wśród kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazano (*PPL Tecentriq*):

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu możliwie najbardziej wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej, w analizie podstawowej wykorzystano wyniki badania polskiej praktyki klinicznej zleconego przez wnioskodawcę, którego jednym z głównych celów była estymacja wielkości populacji dla wnioskowanego programu lekowego ATEZO+BEWA, z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów kwalifikacji do programu (*IQvia 2020a*, *IQvia 2020b*). Badanie zostało przeprowadzone w 2020 roku przez firmę *IQvia*, specjalizującą się w analizie z obszarów opieki zdrowotnej, i składało się z dwóch odrębnych części:

- Część pierwszą stanowiło badanie rynkowe opisujące pacjentów z HCC w momencie kwalifikacji i dyskwalifikacji do programu lekowego, na podstawie którego możliwe byłoby wiarygodne opisanie charakterystyki populacji chorych pod względem szeregu parametrów demograficznych, kryteriów medycznych i stosowanych terapii (*IQvia 2020a*). Badaną populację zdefiniowano jako populację pacjentów w momencie przechodzenia procesu kwalifikacji do obecnie istniejącego programu lekowego B.5 z zastosowaniem sorafenibu. [REDACTED]
- Część druga, stanowiąca kontynuację części pierwszej projektu, objęła lekarzy przyjmujących pacjentów z HCC poza ośrodkami realizującymi program lekowy B.5 (*IQvia 2020b*). Celem badania była estymacja wielkości populacji potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanego programu, którzy w scenariuszu aktualnym nie są poddawani kwalifikacji do programu lekowego. Ze względu na fakt, że populacja wnioskowanego programu lekowego dla ATEZO+BEWA jest

szersza względem obecnie realizowanego programu B.5 z udziałem sorafenibu (wymagana nieobecność rozsiewu pozawątrobowego w programie SORA i brak ww. kryterium w programie ATEZO+BEWA), część druga projektu IQvia umożliwiła weryfikację w jakim stopniu zmiana w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wpłynęłyby na liczbę pacjentów, którzy byłiby poddawani kwalifikacji w ośrodkach z programem lekowym. [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego stanowiła sumę liczebności:

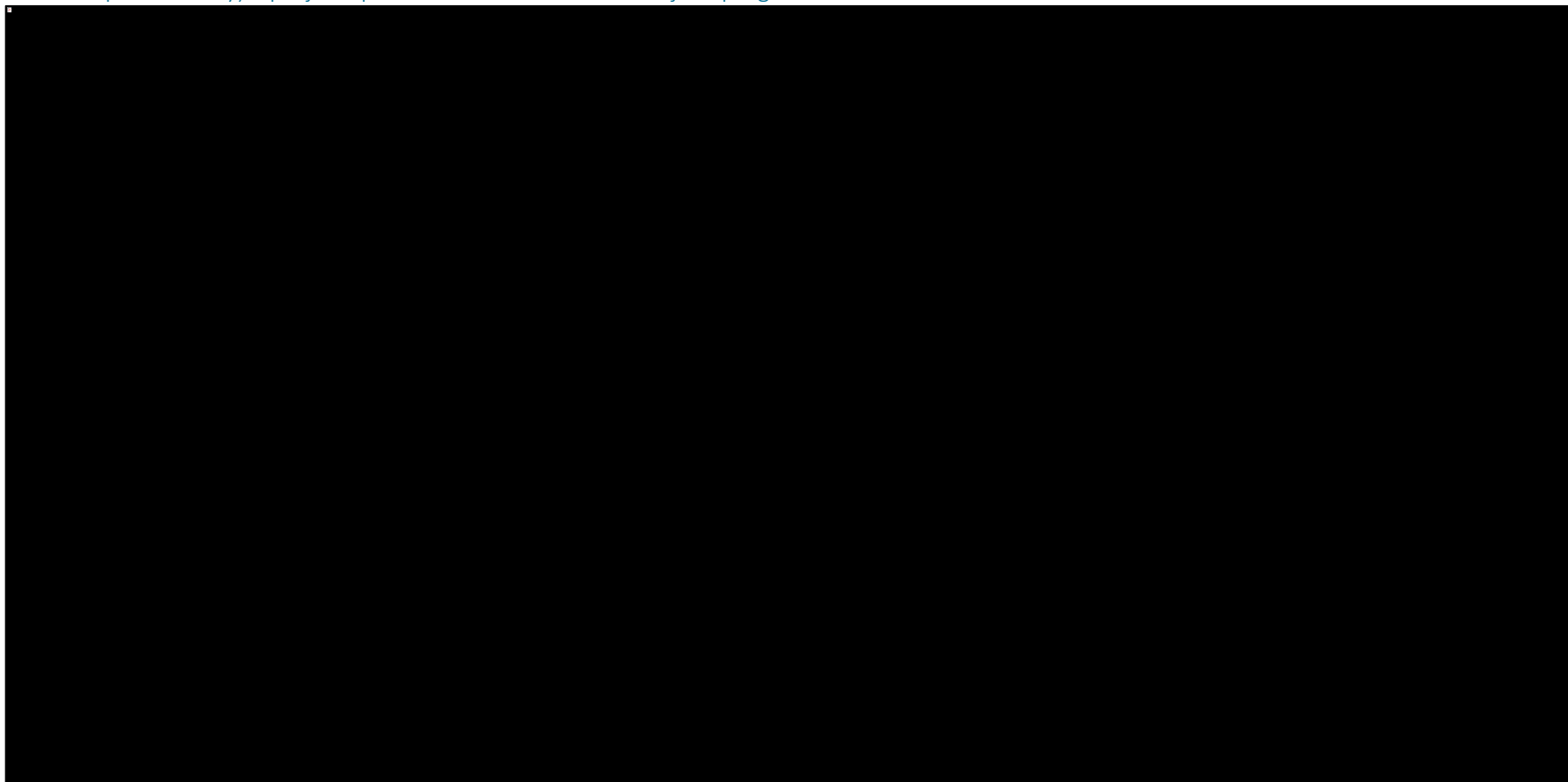
- populacji pacjentów poddawanych (w scenariuszu istniejącym) kwalifikacji do istniejącego programu B.5 (z zastosowaniem sorafenibu), którzy spełnialiby kryteria włączenia do leczenia ATEZO+BEWA – oszacowanie na podstawie cz. 1. badania - *IQvia 2020a*
- populacji pacjentów leczonych poza ośrodkami realizującymi istniejący program lekowy B.5 (z zastosowaniem sorafenibu), którzy spełnialiby kryteria włączenia do leczenia ATEZO+BEWA – oszacowanie na podstawie cz. 2. badania - *IQvia 2020b*.

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

Pacjenci poddawani kwalifikacji do programu leczenia sorafenibem (B.5.)

Schemat oszacowania populacji pacjentów poddawanych kwalifikacji do istniejącego programu B.5 (z zastosowaniem sorafenibu), którzy spełnialiby kryteria włączenia do leczenia ATEZO+BEWA, przedstawia Wykres 1.

Wykres 1. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.



Tecentriq® (atezolizumab)

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

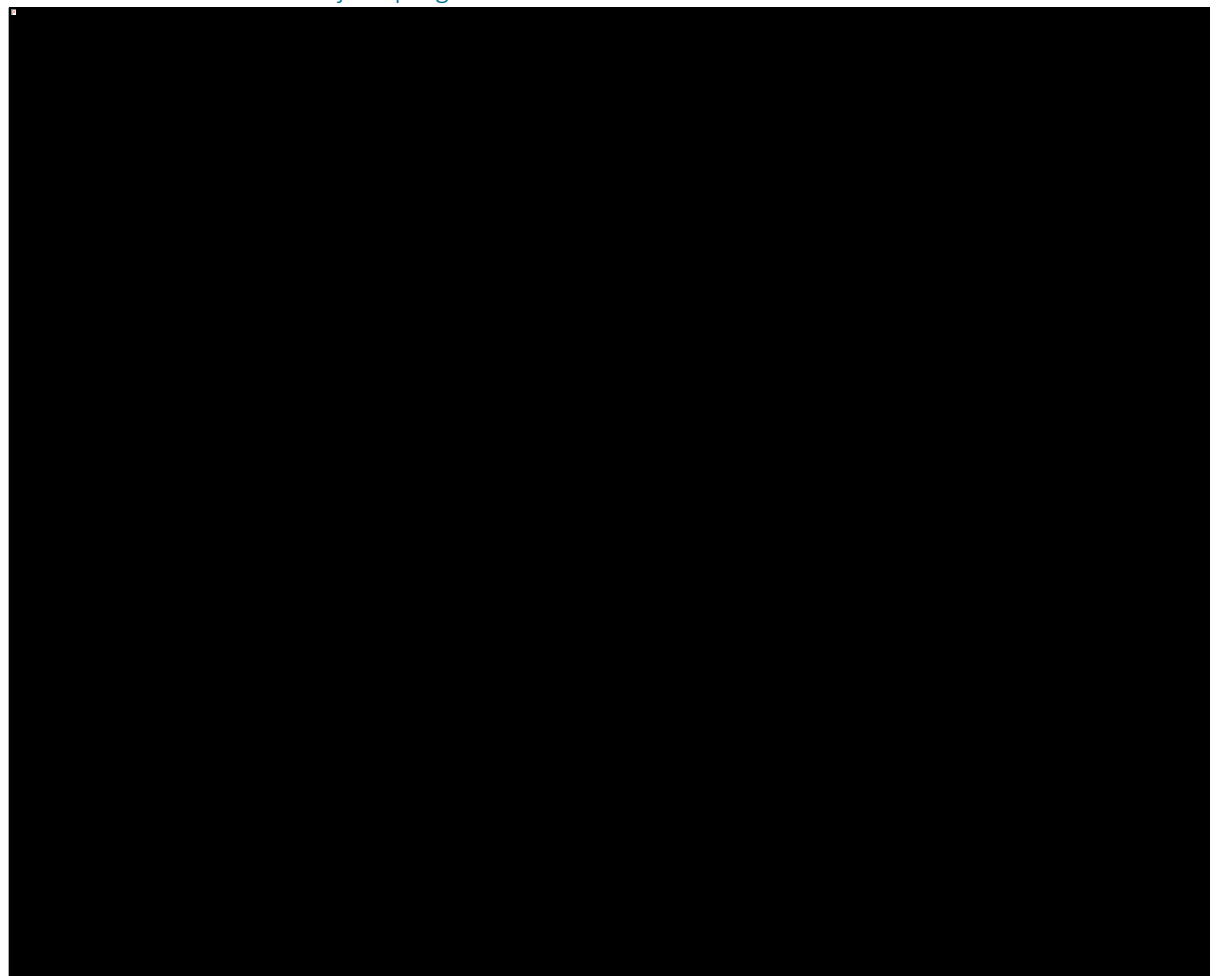
Tecentriq® (atezolizumab)

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

Pacjenci spoza ośrodków kwalifikujących do programu leczenia sorafenibem (B.5.)

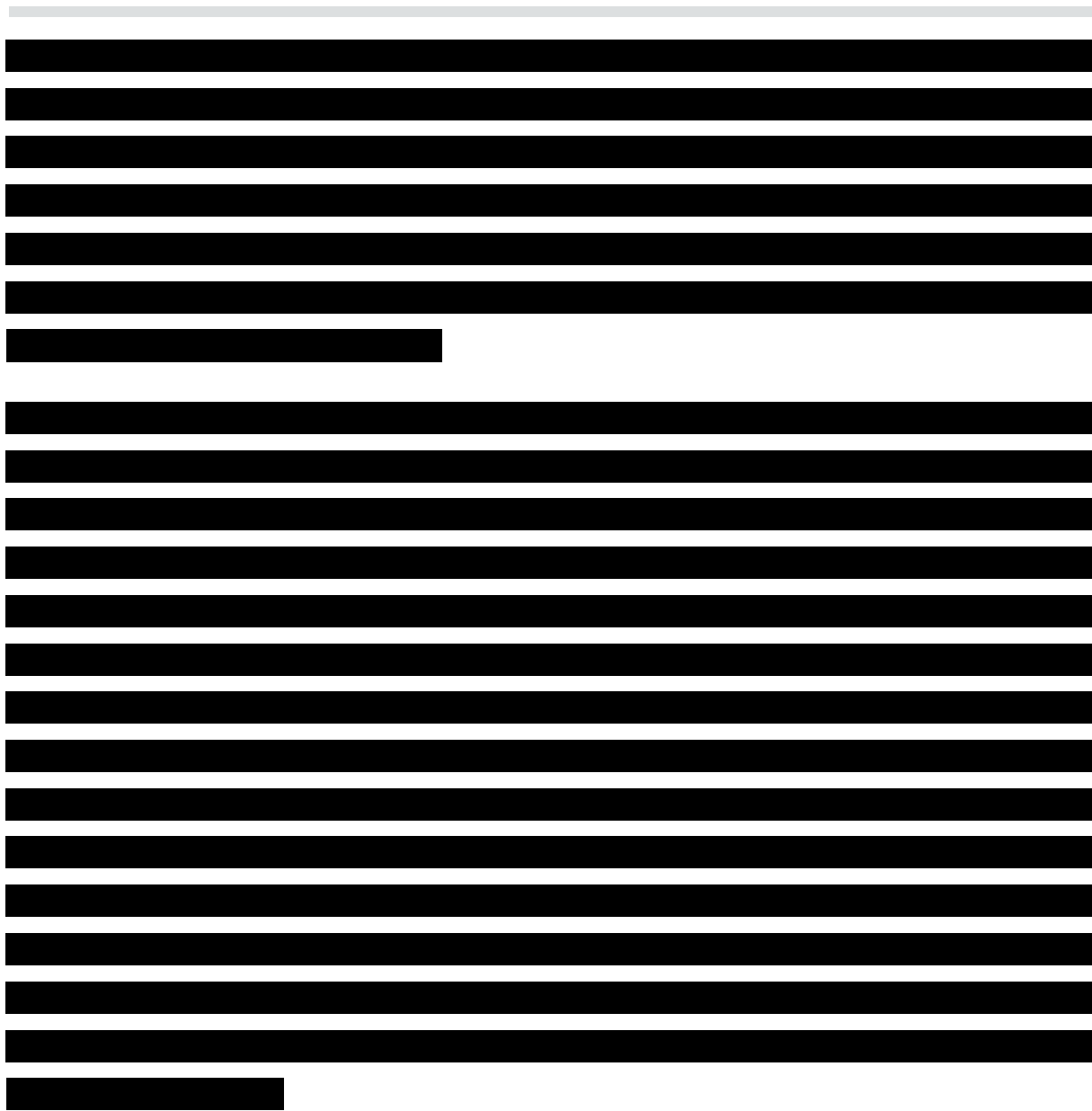
Na poniższym wykresie przedstawiono schemat oszacowania populacji pacjentów nie poddawanych (w scenariuszu aktualnym) kwalifikacji do istniejącego programu B.5 (z zastosowaniem sorafenibu), którzy spełnialiby kryteria włączenia do leczenia ATEZO+BEWA (Wykres 2).

Wykres 2. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci nie poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.



Tecentriq® (atezolizumab)

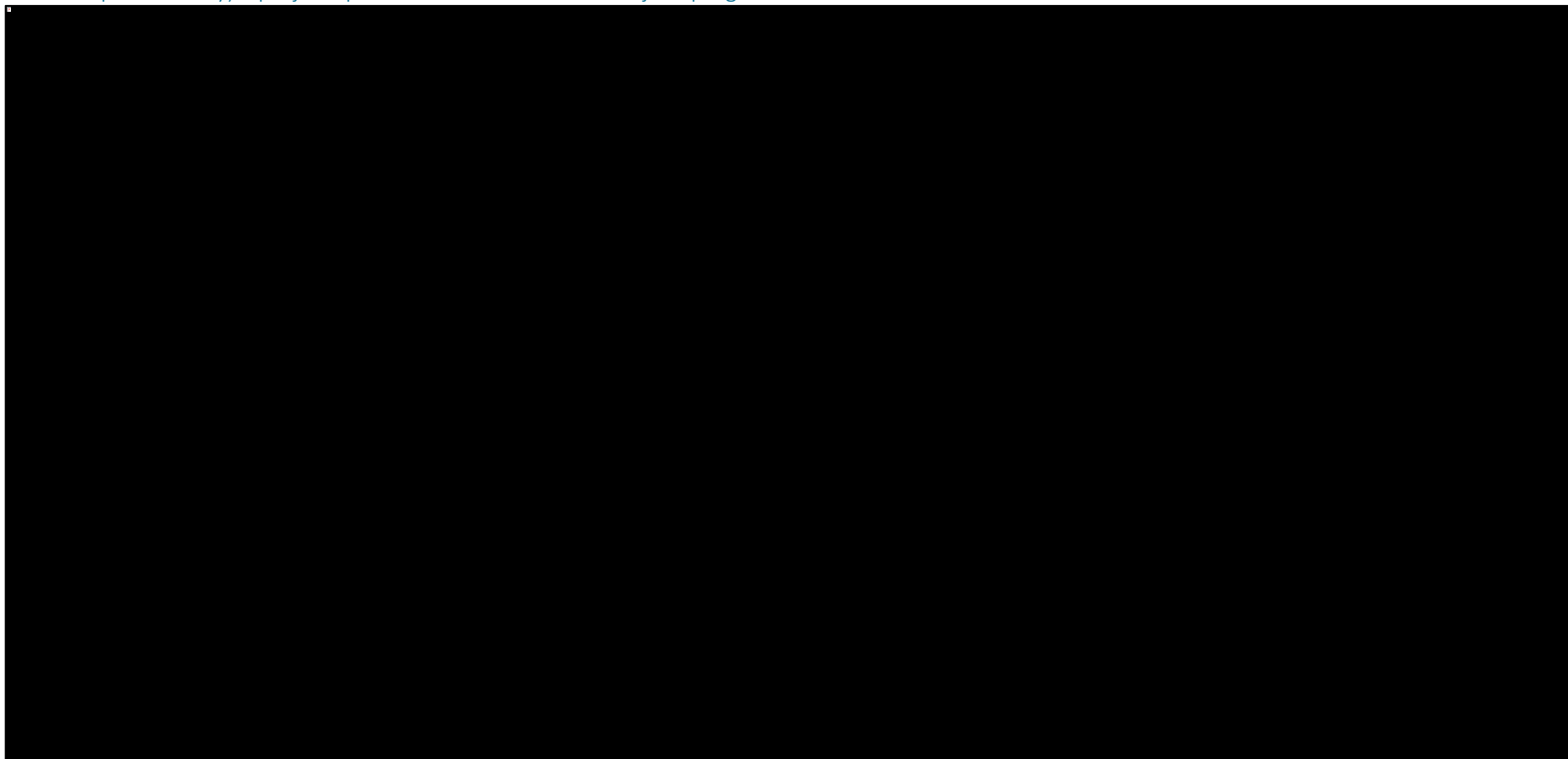
w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



Liczebność populacji docelowej w wariacie podstawowym – zestawienie zbiorcze

Zbiorczy schemat oszacowania populacji docelowej z uwzględnieniem obu części badania IQvia, przedstawia Wykres 3. Zgodnie z punktem czasowym oszacowania epidemiologicznego w badaniu IQVIA, przedstawione liczebności odzwierciedlają stan na 2019 rok.

Wykres 3. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.



Tecentriq® (atezolizumab)

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

W wariantcie podstawowym, w oszacowaniu liczebności populacji docelowej w horyzoncie analizy wpływu na budżet (2022-2025 r.) przyjęto stałą liczebność populacji w czasie, co jest uzasadnione:

- brakiem wyraźnego trendu wzrostu zachorowalności na nowotwory wątroby w Polsce raportowanej przez KRN (zob. Rozdział 13.3, Wykres 6)
- względnie stałą liczbą pacjentów leczonych sorafenibem w programie B.5 w ostatnich latach (zob. Rozdział 13.2, Tabela 27 i Tabela 28).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z założeniem spadku liczebności populacji w tempie odpowiadającym prognozowanej zmianie zachorowalności raportowanej przez KRN.

Tabela 4 przedstawia kolejne etapy przeprowadzonych oszacowań liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w wariantcie podstawowym analizy.

Tabela 4. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant podstawowy.

Parametr	Odsetek	Źródło	Liczebność populacji docelowej				
			2019 *	Rok 1 (2022)	Rok 2 (2023)	Rok 3 (2024)	Rok 4 (2025)
zachorowalność na nowotwory wątroby (C.22) w Polsce		prognoza na podst. KRN	1 385	1 365	1 359	1 352	1 346
rozpoznanie raka wątrobokomórkowego (HCC)	85%	PTOK 2015 (średnia z zakresu 80-90%)	1 177	1 160	1 155	1 149	1 144
Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poddawani kwalifikacji do obecnego programu lekowego B.5. (badanie IQVIA, cz. 1)							
nowi pacjenci z HCC poddawani kwalifikacji do obecnego programu lekowego B.5 z zastosowaniem sorafenibu w ciągu roku, w tym:		<i>IQvia 2020a</i>	■	■	■	■	■
pacjenci kwalifikujący się do sorafenibu, w tym:	■	<i>IQvia 2020a</i>	■	■	■	■	■
pacjenci, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do ATEZO+BEWA	■	<i>IQvia 2020a</i>	■	■	■	■	■
pacjenci nie kwalifikujący się do sorafenibu, w tym:	■	<i>IQvia 2020a</i>	■	■	■	■	■
pacjenci, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do ATEZO+BEWA	■	<i>IQvia 2020a</i>	■	■	■	■	■
pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu ATEZO+BEWA (spośród kwalifikowanych do programu SORA)- łącznie		suma powyższych	■	■	■	■	■
Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poza ośrodkami realizującymi program lekowy B.5. (badanie IQVIA, cz. 2)							
nowi pacjenci z HCC przyjmowani poza ośrodkiem realizującym program lekowy w ciągu roku, w tym:		<i>IQvia 2020b</i>	■	■	■	■	■
pacjenci, u których nie można zastosować leczenia miejscowego lub było ono nieskuteczne i którzy są w stanie ogólnym i stopniu zaawansowania choroby umożliwiającym leczenie systemowe, w tym:	■	<i>IQvia 2020b</i>	■	■	■	■	■
pacjenci nie kierowani na dalszą kwalifikację do programu lekowego, w tym:	■	<i>IQvia 2020b</i>	■	■	■	■	■

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Parametr	Odsetek	Źródło	Liczebność populacji docelowej				
			2019 *	Rok 1 (2022)	Rok 2 (2023)	Rok 3 (2024)	Rok 4 (2025)
pacjenci, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do ATEZO+BEWA	■		■	■	■	■	■
pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu ATEZO+BEWA (spoza ośrodków kwalifikujących do programu SORA) – łącznie		suma powyższych	■	■	■	■	■
Populacja docelowa- łącznie							
Populacja docelowa łącznie, w tym:			■	■	■	■	■
leczeni obecnie sorafenibem	■		■	■	■	■	■
leczeni obecnie BSC	■		■	■	■	■	■

* punkt czasowy oszacowania populacji w badaniu IQVIA

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet wynosi [REDACTED]

Estymację liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym – przedstawiono w Rozdziale 4.

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

Produkt leczniczy Tecentriq stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEWA) jest zarejestrowany wyłącznie we wskazaniu wnioskowanym, w związku z czym roczna liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których można zastosować skojarzenie ATEZO+BEWA jest zgodne z oszacowaniem populacji docelowej przedstawionym w Rozdziale 3.1 ([REDACTED] pacjentów rocznie).

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

- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC, z ang. *urothelial carcinoma*);
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu pierwszego rzutu z rozsiałym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, u pacjentów z mutacją EGFR lub z ALK(+) NDRP, produkt leczniczy Tecentriq jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie;
- drobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu pierwszego rzutu w chorobie rozległej.
- rakiem wątrobowokomórkowym, zaawansowanym lub nieresekcyjnym, bez wcześniejszego leczenia systemowego

Ponadto, produkt leczniczy Tecentriq 840 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali che-

Tecentriq® (atezolizumab)

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

mioteraapii z powodu choroby rozianej (*ChPL Tecentriq*). Ponieważ rejestracja w tym wskazaniu nie obejmuje prezentacji produktu Tecentriq w dawce 1200 mg, liczebności populacji potrójnie ujemnego raka piersi nie uwzględniono w niniejszym oszacowaniu.

Liczebność populacji dla wskazania leczenia zaawansowanego HCC przedstawiono w Rozdziale 3.1.

Liczebność populacji dla drobnokomórkowego raka płuca oraz drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przyjęto na podstawie wcześniej ocenianych przez AOTMiT analiz wpływu na budżet (*BIA Tecentriq 2019* i *BIA Tecentriq 2018*). Oszacowana wielkość populacji wyniosła odpowiednio [REDACTED]

Na podstawie danych epidemiologicznych wykorzystanych w analizie *BIA Tecentriq 2018* oszacowano również, że liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu wynosi [REDACTED]

Liczebność populacji we wskazaniu leczenia raka urotelialnego zaczerpnięto z oszacowań przedstawionych podczas panelu ekspertów klinicznych (*IZWOZ 2019*). Eksperci ocenili, że roczna liczebność populacji dla raka urotelialnego wynosi 300 pacjentów.

Zbiorcze zestawienie liczebności populacji dla zarejestrowanych wskazań produktu Tecentriq 1200 mg przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Tecentriq.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło oszacowania
Rak wątrobowokomórkowy	[REDACTED]	Oszacowanie własne
Drobnokomórkowy rak płuca	[REDACTED]	<i>BIA Tecentriq 2019</i>
Rak urotelialny	300	<i>IZWOZ 2019</i>
Niedrobnokomórkowy rak płuca – II linia leczenia	[REDACTED]	<i>BIA Tecentriq 2018</i>
Niedrobnokomórkowy rak płuca – I linia leczenia	[REDACTED]	Oszacowanie własne
Łącznie	[REDACTED]	

Sumując liczebność populacji dla produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg w poszczególnych wskazaniach uzyskano łączną populację liczącą [REDACTED].

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

Lek Tecentriq 1200 mg jest obecnie (począwszy od stycznia 2019) refundowany w ramach programu lekowego „B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Zgodnie z najnowszymi dostępnymi na dzień przeprowadzenia analizy danymi za pierwsze półrocze 2020 roku, w ramach programu lekowego B.6 leczeniem z wykorzystaniem atezolizumabu objętych zostało 678 pacjentów (UR 11/2020/IV).

Liczebność populacji w której obecnie stosowany jest atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem (schemat ATEZO+BEWA) wynosi 0 pacjentów.

3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w I linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego przyjęte w wariancie podstawowym analizy, odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Tecentriq i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Tecentriq otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną).

3.4.1 Scenariusz istniejący

Udziały poszczególnych strategii leczenia aktualnie stosowanych w leczeniu pierwszej linii HCC w populacji docelowej określono równoległe z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przedstawionym w rozdziale 3.1 (str. 19). Ze względu na stabilną liczbę pacjentów objętych programem leczenia sorafenibem w ostatnich kilku latach, jak również przyjęcie stałej w czasie liczebności populacji docelowej założono, że udział SORA utrzyma się na obecnym poziomie w całym horyzoncie analizy (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Udziały rynkowe wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych; scenariusz istniejący (wariant podstawowy).

Schemat leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie
ATEZO+BEWA	0%
Sorafenib (SORA)	■
Leczenie wyłącznie objawowe (BSC)	■
łącznie	100%

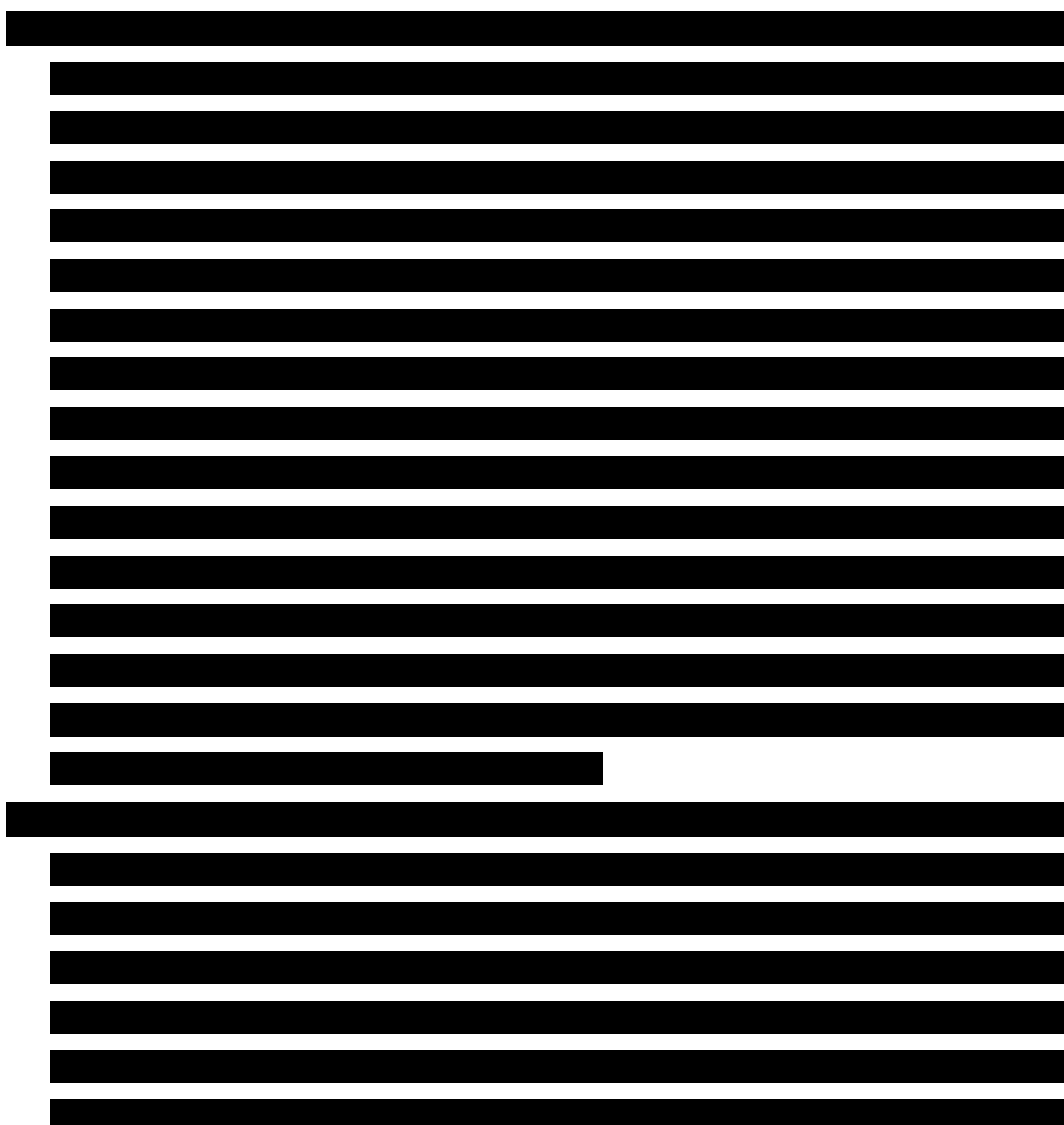
Tecentriq® (atezolizumab)

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

Strukturę udziałów w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym przedstawiono w rozdziale 4 (zob. Tabela 11).

3.4.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie finansowania ATEZO+BEWA spowoduje stopniowe zastępowanie dotychczas stosowanych technologii opcjonalnych (sorafenibu i BSC) przez wnioskowaną interwencję. W wariantcie podstawowym przyjęto następujące założenia związane z przewidywanym poziomem penetracji rynku:



Zestawienie założonego poziomu penetracji rynku przez ATEZO+BEWA w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przyjęty poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ATEZO+BEWA w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego.

Technologia zastępowania	Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ATEZO+BEWA			
	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Względem SORA	■	■	■	■
Względem BSC	■	■	■	■

Udziały rynkowe poszczególnych technologii (w liczbie nowo włączanych pacjentów) w scenariuszu nowym (w wariantcie podstawowym), wyznaczone na podstawie liczebności populacji docelowej, struktury rynku w scenariuszu istniejącym oraz założonego poziomu penetracji rynku przez ATEZO+BEWA, przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Udziały rynkowe wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych; scenariusz nowy (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie			
	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
ATEZO+BEWA	■	■	■	■
SORA	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

Strukturę rynku w wariantach: minimalnym i maksymalnym wyznaczano analogicznie, w oparciu o założenia omówione w Rozdziale 4.

4 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

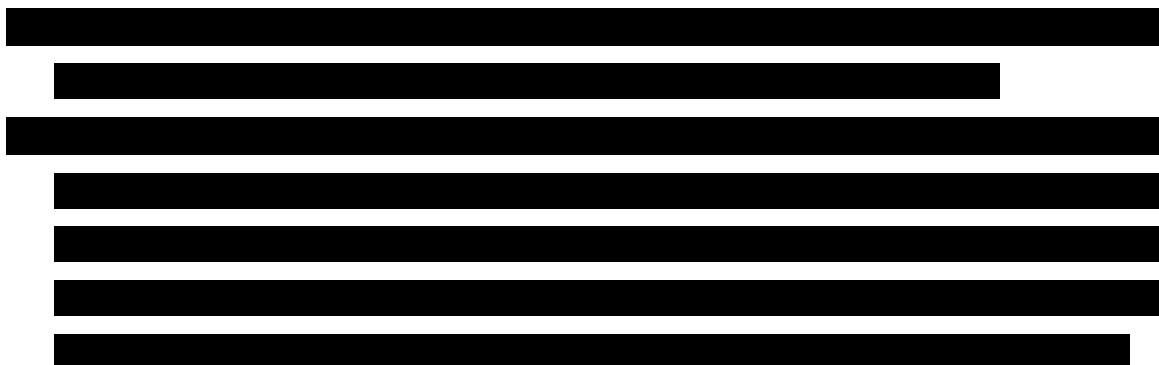
Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia epidemiologiczne związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej.

Tecentriq® (atezolizumab)

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

4.1 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym przyjęto bardziej restrykcyjne oszacowanie liczebności populacji w oparciu o badanie IQvia, uwzględniając dodatkowe – względem wariantu podstawowego – kryteria zawężające populację:



Oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym przedstawia Tabela 9. Podane liczebności roczne przyjęto jako stałe w czasie, tj. odnoszą się do każdego roku horyzontu analizy.

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant minimalny.

Parametr	Odsetek	Źródło	Liczebność roczna
Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poddawani kwalifikacji do obecnego programu lekowego B.5. (badanie IQVIA, cz. 1)			
nowi pacjenci z HCC poddawani kwalifikacji do obecnego programu lekowego B.5 z zastosowaniem sorafenibu w ciągu roku, w tym:		<i>IQvia 2020a</i>	■
pacjenci kwalifikujący się do sorafenibu, w tym:	■	<i>IQvia 2020a</i>	■
pacjenci, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do ATEZO+BEWA	■	<i>IQvia 2020a</i>	■
pacjenci nie kwalifikujący się do sorafenibu, w tym:	■	<i>IQvia 2020a</i>	■
pacjenci, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do ATEZO+BEWA	■	<i>IQvia 2020a</i>	■
pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu ATEZO+BEWA (spośród kwalifikowanych do programu SORA)- łącznie		suma powyższych	■
Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poza ośrodkami realizującymi program lekowy B.5. (badanie IQVIA, cz. 2)			
nowi pacjenci z HCC przyjmowani poza ośrodkiem realizującym program lekowy w ciągu roku, w tym:		<i>IQvia 2020b</i>	■
pacjenci, u których nie można zastosować leczenia miejscowego lub było ono nieskuteczne i którzy są w	■	<i>IQvia 2020b</i>	■

Tecentriq® (atezolizumab)

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

[Redacted content]

Tabela 10. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant maksymalny.

Parametr	Liczebność roczna	Źródło
Liczba nowych pacjentów włączanych do programu leczenia sorafenibem (= populacja docelowa bez rozsiewu pozawątrobowego)	■	■
Populacja docelowa z rozsiewem pozawątrobowym	■	■
Populacja docelowa – łącznie	■	suma powyższych

Zestawienie zbiorcze estymacji liczebności populacji docelowej w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – zestawienie wariantów.

Wariant	Liczebność roczna populacji docelowej	w tym: liczba leczonych obecnie sorafenibem	w tym: liczba leczonych obecnie BSC
Podstawowy	■	■	■
Minimalny	■	■	■
Maksymalny	■	■	■

Roczna liczebność populacji docelowej wynosi od ■ pacjentów w wariacie minimalnym do ■ w wariacie maksymalnym.

5 Analiza kosztów

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

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

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

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

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania parametry przyjęte w analizie kosztów. Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis przedstawiono w dokumencie *AE Tecentriq 2021*.

Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt atezolizumabu	[REDAKTOWANE]	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: zgodnie z warunkami refundacji proponowanymi przez wnioskodawcę
Koszt bewacyzumabu	[REDAKTOWANE]	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: zgodnie z warunkami refundacji proponowanymi przez wnioskodawcę
Koszt sorafenibu	2 210,32 zł / cykl (7-dn.)	Dawkowanie: zgodnie z <i>IMbrave150</i> i zapisami programu lekowego B.5 Cena jednostkowa: na podstawie przetargów z 2020 r. (zob. zob. <i>AE Tecentriq 2021</i>)
Koszty podania leków w programie lekowym (ATEZO+BEWA)	486,72 zł, co 3 tygodnie	zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Koszty podania/wydania leków w programie lekowym (SORA)	108,16 zł, co 4 tygodnie	zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (ATEZO+BEWA)	3 706,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.5 (zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL)
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (SORA)	3 706,00 zł / rok	Zgodnie z obowiązującym ryczałtem w programie B.5 (zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL)
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (zob. <i>AE Tecentriq 2021</i>)	Źródła danych przedstawione w tabeli (zob. <i>AE Tecentriq 2021</i>)
Koszt dalszego leczenia po progresji (ATEZO+BEWA; komparator)	0 zł	Zgodnie z aktualną praktyką w Polsce
Koszty stanów zdrowotnych – PFS (w trakcie leczenia w programie)	42,72 zł / tydzień	Zużycie zasobów na podst. TA189; koszty jednostkowe w oparciu o aktualne katalogi NFZ (<i>NFZ 25/2020/DSOZ</i> , <i>NFZ 182/2019/DSOZ</i> , <i>NFZ 97/2020/DSOZ</i>) i Statystyki NFZ
Koszty stanów zdrowotnych – PFS (w trakcie leczenia objawowego)	82,52 zł / tydzień	
Koszty stanów zdrowotnych – progresja choroby	182,98 zł / tydzień	
Koszt opieki końca życia	13 303,33 zł	<i>AE Kisqali 2017</i> , zaktualizowane o CPI
Parametry dotyczące zużycia zasobów		
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (ATEZO)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 14 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (uogólniony model gamma) Parametry rozkładu: [REDAKTOWANE]	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (BEWA)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 14 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (uogólniony model gamma) Parametry rozkładu: [REDACTED]	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię ATEZO+BEWA, populacja ITT)
Krzywa czasu trwania leczenia- TTOT (SORA)	Krzywa złożona z estymatora Kaplana-Meiera OS (do 12 mies.) oraz ekstrapolacji krzywą parametryczną (log-normalną) Parametry rozkładu: [REDACTED]	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>IMbrave150</i> (ramię SORA, populacja ITT)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. <i>AE Tecentriq 2021</i>)	ATEZO+BEWA, SORA: Badanie <i>IMbrave150</i> BSC: porównanie pośrednie ATEZO+BEWA vs BSC (<i>AKL Tecentriq 2020</i>)

W Załączniku 13.4 przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia terapii.

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe		
Liczebność populacji docelowej (każdy rok horyzontu analizy)	[REDACTED]	Oszacowanie własne na podstawie <i>IQvia 2020a, IQvia 2020b</i>
Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	Oszacowanie własne na podstawie <i>IQvia 2020a, IQvia 2020b</i>
Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ATEZO+BEWA w scenariuszu nowym	[REDACTED]	Założenie własne na podstawie historycznych danych NFZ
Tempo włączania pacjentów do leczenia	Równomierne w skali roku (stała miesięczna liczba rozpoczynających leczenie w danym roku)	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych (oraz brakiem populacji zastanej oczekującej na leczenie)

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zob. Tabela 12).	AE Tecentriq 2021
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji leku Tecentriq w leczeniu HCC	01.01.2022	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	4 lata (01.2022-12.2025)	Założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 miesiąc	Założenie własne

7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dostępnymi w portalu „Statystyki NFZ – Statystyka Leków”, kwota refundacji sorafenibu w ramach programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” wyniosła 12 318 081 zł w ostatnim pełnym roku kalendarzowym (2019 r.). Dotychczasowa wartość refundacji w 2020 r. (dane DGL za okres od stycznia do sierpnia włącznie) wyniosła 9 219 134 zł (DGL 19/11/2020).

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

8.1 Wariant podstawowy

8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 14 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Tecentriq i Avastin w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Avastin wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

[redacted]

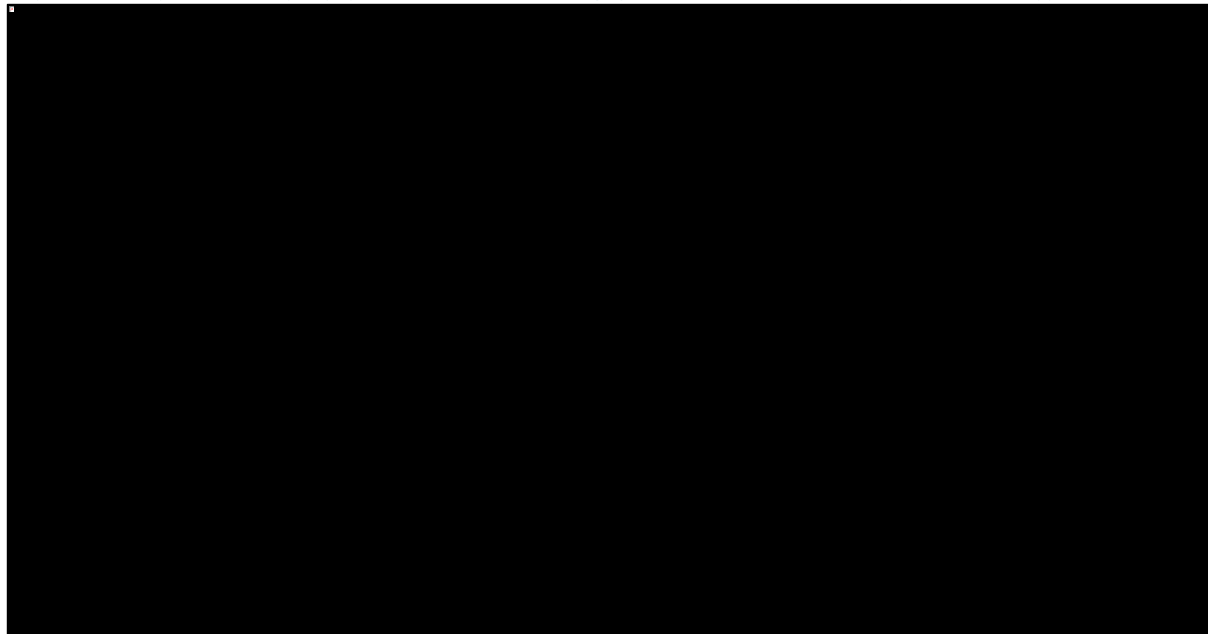
[redacted]

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).



Wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach analizy związany jest z zakładanym wzrostem udziału rynkowego wnioskowanej interwencji oraz kumulacją liczby leczonych w kolejnych latach wynikającej z faktu, że część pacjentów rozpoczynających leczenie we wcześniejszych latach analizy, kontuuje je w latach kolejnych. Efekt ten ulega stabilizacji z czasem, dlatego też oczekuje się, że w kolejnych latach, wykraczających poza horyzont czasowy analizy, wysokość rocznych wydatków inkrementalnych ulegnie stabilizacji na poziomie zbliżonym do wyznaczonego w czwartym roku analizy.

8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Tecentriq.

Tecentriq® (atezolizumab)

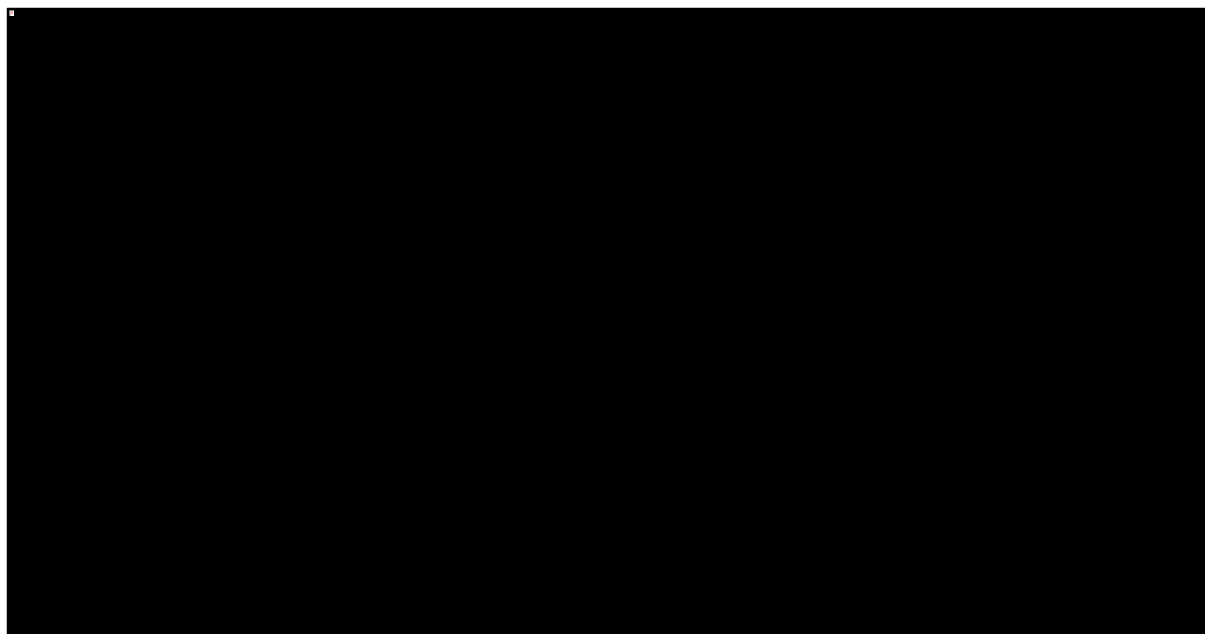
w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

W wariantcie bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika wynoszą kolejno [REDACTED] [REDACTED] w czterech latach horyzontu analizy.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).



Kwota refundacji produktu leczniczego Tecentriq w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego Avastin wynosi odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia je-

Tecentriq® (atezolizumab)

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

dynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym ceny efektywne produktów Tecentriq i Avastin.

8.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki Tecentriq i Avastin

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na wnioskowaną interwencję w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym, tj. liczbę pacjentów leczonych ATEZO+BEWA oraz liczbę zrefundowanych opakowań w kolejnych latach analizy.

Tabela 16. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań ATEZO i BEWA w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Liczba leczonych ATEZO+BEWA				
Nowi (rozpoczynający leczenie w danym roku)	■	■	■	■
Kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	■	■	■	■
Łącznie otrzymujący leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku (nowi + kontynuujący)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie	■	■	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań				
Tecentriq 1200 mg	■	■	■	■
Avastin 100 mg	■	■	■	■
Avastin 400 mg	■	■	■	■

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w schemacie ATEZO+BEWA w programie wynosi kolejno ■ w latach 2022-2025.

Uwzględniając równomierne w skali roku tempo włączania pacjentów do programu, jak również rozkład czasu leczenia ATEZO+BEWA, średniomiesięczna liczba leczonych w pierwszych czterech latach realizacji programu wynosi kolejno ■.

8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Założenia wariantów skrajnych podsumowano w Rozdziale 4 (str. 35).

8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 17 i Tabela 18.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted] łącznie w okresie obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych (2022-2025 r.), inkrementalne wydatki są [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted]. łącznie w okresie obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych (2022-2025 r.), inkrementalne wydatki są [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Tecentriq® (atezolizumab)

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

8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant minimalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS wynoszą kolejno [redacted] łącznie w okresie obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych (2022-2025 r.), inkrementalne wydatki są [redacted] względem oszacowania podstawowego.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant maksymalny).

Scenariusz / terapia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Scenariusz nowy [zł], w tym:				
refundacja ATEZO (Tecentriq)				
refundacja BEWA (Avastin)				
Scenariusz istniejący [zł]				
Wydatki inkrementalne [zł] (sc. nowy vs sc. istniejący)				

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS wynoszą kolejno [redacted] łącznie w okresie obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych (2022-2025 r.), inkrementalne wydatki są [redacted] względem wariantu podstawowego analizy.

8.2.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na leki Tecentriq i Avastin

Prognozowany przepływ pacjentów w programie oraz wielkość zapotrzebowania na produkty lecznicze Tecentriq i Avastin przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariantcie minimalnym (Tabela 21) i maksymalnym (Tabela 22).

Tecentriq® (atezolizumab)

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

8.3 Analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 23. Zasadność uwzględnienia scenariuszy 5-8 omówiono szerzej w analizie ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*).

Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło / komentarz
1	Cena leku Tecentriq +10%	[REDACTED]	[REDACTED]	AOTMiT 2016
2	Cena leku Tecentriq -10%	[REDACTED]	[REDACTED]	AOTMiT 2016
3	Minimalne udziały ATEZO+BEWA	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
4	Maksymalne udziały ATEZO+BEWA	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
5	Czas leczenia SORA: 9 miesięcy	estymator K-M + model uogólniony gamma (średnio 5,6 mies.)	9 miesięcy	Średni czas leczenia sorafenibem w programie B.5, estymowany w oparciu o statystyki NFZ
6	Uwzględnienie kosztu dalszego leczenia po terapii sorafenibem	Nie uwzględniano kosztów dalszego leczenia systemowego	Koszt 3 cykli leczenia kabozantynibem: 41 398,06 zł (naliczany u [REDACTED])	Założenie własne wynikające z pozytywnej opinii AOTMiT odn. stosowania kabozantynibu w ramach RDTL oraz wprowadzenia z dn. 1 maja 2021 r. kabozantynibu do programu B.5 (MZ 21/04/2021)

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Lp.	Scenariusz AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło / komentarz
7	Możliwość kontynuacji leczenia po progresji	Ograniczony czasem do wystąpienia progresji	Bez ograniczenia czasem do wystąpienia progresji	W badaniu <i>IMbrave150</i> dopuszczano możliwość kontynuowania leczenia po progresji po spełnieniu odpowiednich kryteriów
8	Rzeczywiste dawki leków	Planowe dawki leków (bez uwzględnienia intensywności dawkowania)	Rzeczywiste dawki leków (z uwzględnieniem intensywności dawkowania z badania)	Na podstawie RDI dla poszczególnych substancji czynnych z badania <i>IMbrave150</i>
9	Zmiana liczebności populacji w czasie	Stała liczebność populacji docelowej w czasie	Założenie spadku populacji zgodnie z prognozowanym liniowym trendem zachorowalności na nowotwory wątroby raportowanej przez KRN	Założenie oparte o dane KRN

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono kolejno w wariantach: z uwzględnieniem (Rozdział 8.3.1) i bez uwzględnienia (Rozdział 8.3.2) proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Podstawowy	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Cena leku Tecentriq +10%	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
Cena leku Tecentriq -10%	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
Minimalne udziały ATEZO+BEWA	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
Maksymalne udziały ATEZO+BEWA	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Czas leczenia SORA: 9 miesięcy	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu dalszego leczenia po terapii sorafenibem	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Możliwość kontynuacji leczenia po progresji	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Rzeczywiste dawki leków	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Zmiana liczebności populacji w czasie	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie czteroletnim mieściły się w zakresie +/- 25% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej.

8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 25 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
Podstawowy	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Cena leku Tecentriq +10%	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Cena leku Tecentriq-10%	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
Minimalne udziały ATEZO+BEWA	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
Maksymalne udziały ATEZO+BEWA	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
Czas leczenia SORA: 9 miesięcy	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)	Rok 4 (2025 r.)
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu dalszego leczenia po terapii sorafenibem	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Możliwość kontynuacji leczenia po progresji	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Rzeczywiste dawki leków	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████
Zmiana liczebności populacji w czasie	Scenariusz nowy, w tym:	██████	██████	██████	██████
	Tecentriq	██████	██████	██████	██████
	Avastin	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████	██████	██████

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Wpływ poszczególnych scenariuszy na wydatki inkrementalne w wariancie bez uwzględniania RSS jest analogiczny jak w wariancie z jego uwzględnieniem (por. Rozdział 8.3.1).

Tecentriq® (atezolizumab)

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

9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania atezolizumabu (Tecentriq) w skojarzeniu z bewacyzumabem (Avastin) w ramach programu lekowego nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia raka płuca zdefiniowane w opisie programu (*PPL Tecentriq*).

10 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Tecentriq ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Tecentriq ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozwijanej technologii (Tabela 26).

Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Tecentriq.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Umiarkowana korzyść dla populacji chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak (w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym)
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją terapii skojarzonej z zastosowaniem atezolizumabu i bewacyzumabu (schemat ATEZO+BEWA) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego atezolizumabem (ICD-10 C34)” w przyjętym 4-letnim horyzoncie czasowym obejmującym czas trwania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych, w warunkach polskich.

Głównymi aspektami analizy wpływu na budżet były oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz estymacja kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z zaawansowanym HCC.

Ze względu na liczbę kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu, standardowe oszacowanie liczebności populacji z uwzględnieniem kolejnych kryteriów zawężających wiąże się z dużą niepewnością, gdyż wymaga znajomości nie tylko wskaźników epidemiologicznych dla poszczególnych kryteriów lecz również ich współwystępowania (założenie np. braku dodatniej korelacji między czynnością wątroby a stanem sprawności prowadziłyby najprawdopodobniej do niedoszacowania populacji). W związku z powyższym, w celu możliwie najwiarygodniejszego oszacowania liczebności populacji docelowej, w analizie podstawowej wykorzystano wyniki badania polskiej praktyki klinicznej zleconego przez wnioskodawcę, mającego na celu m.in. oszacowanie wielkości populacji dla wnioskowanego programu lekowego ATEZO+BEWA, z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów kwalifikacji do programu (*IQvia 2020a*, *IQvia 2020b*). Badanie składało się z dwóch odrębnych części – pierwszej, opisującej pacjentów z HCC

Tecentriq® (atezolizumab)

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

w momencie kwalifikacji i dyskwalifikacji do obecnie realizowanego programu lekowego z zastosowaniem sorafenibu oraz drugiej, uzupełniającej rynek leczenia zaawansowanego HCC o pacjentów leczonych poza ośrodkami realizującymi program lekowy. Dostępność szczegółowych opisów indywidualnych pacjentów w dostarczonej bazie danych pozwoliła na uwzględnienie korelacji między poszczególnymi kryteriami włączenia, umożliwiając bardziej wiarygodną estymację populacji niż w przypadku standardowego oszacowania opartego na przeglądzie epidemiologii.

Prognozę poziomu zastępowania technologii opcjonalnych – sorafenibu i BSC przez schemat ATEZO+BEWA oparto na założeniach własnych oraz historycznych danych sprzedażowych sorafenibu.

[REDACTED]

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Tecentriq 2021*). [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet wskazują, że po uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka nastąpi [REDACTED] w okresie pierwszych czterech lat realizacji programu.

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Testowane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie czteroletnim mieściły się w zakresie +/- 25% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq spowoduje [REDAKTOWANE]

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do chorych na zaawansowanego HCC, u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego ani terapii lokoregionalnych. Są to pacjenci, dla których obecnie w Polsce jedyną dostępną terapią jest sorafenib – lek pozwalający tylko w niewielkim stopniu wydłużyć przeżycie, przy braku pozytywnego wpływu na jego jakość; lub dla których, z uwagi na rozsiew pozawątrobowy, nie jest dostępna żadna z aktywnych terapii zalecanych przez wytyczne. Obecna sytuacja nie pozwala na realizację głównych celów terapii chorych na zaawansowanego HCC, w postaci znaczącego wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia. Istnieje zatem istotna potrzeba nowych terapii, pozwalających na uzyskanie istotnych korzyści w zakresie całkowitego przeżycia, jak i przeżycia bez progresji oraz jakości życia w docelowej grupie chorych.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. W pewnym stopniu zaspokoi ona również potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, gdyż dla części populacji (chorych z rozsiewem pozawątrobowym) będzie to pierwszy skuteczny lek refundowany w rozważanym wskazaniu w Polsce.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu
[REDAKCYJA]	przygotowanie modelu ekonomicznego, oszacowanie populacji, przeprowadzenie obliczeń, założenia i opis metodyki, opis wyników i wniosków końcowych
[REDAKCYJA]	przeprowadzenie obliczeń, opis wyników, korekta i formatowanie tekstu

13.2 Historyczne dane NFZ dotyczące stosowania sorafenibu w programie B.5.

Tabela 27. Dane dotyczące realizacji programu lekowego B.5, przedstawione w sprawozdaniach z działalności NFZ za lata 2016-2019.

Etykiety wierszy	Rok 2016 kwartał II	Rok 2016 kwartał IV	Rok 2017 kwartał II	Rok 2017 kwartał IV	Rok 2018 kwartał II	Rok 2018 kwartał IV	Rok 2019 kwartał II	Rok 2019 kwartał IV
SORAFENIBUM- O- DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)- 1 MG	212	316	231	316	209	290	209	307
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO	149	263	186	269	164	243	171	277
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	31	49	41	68	24	47	34	55
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	25	54	28	51	31	46	21	40
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	181	270	201	267	193	262	248	269

Tabela 28. Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie sorafenibem w programie B.5.

Parametr	liczba nowych pacjentów w programie B.5				
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	średnia
liczba nowych pacjentów w programie B.5 (estymowana na podst. Statystyk NFZ) *	-	187	163	180	184 ***
liczba nowych pacjentów w programie B.5 (estymowana na podst. danych ze Sprawozdań z działalności NFZ za II i IV kw.) **	208	170	162	196	184

* oszacowanie w oparciu o miesięczne przepływy pacjentów w programie w latach 2017-2019; szczegóły oszacowania dostępne są w wersji elektronicznej modelu

** szacunkową roczną liczbę nowych pacjentów obliczano jako dwukrotność liczby nowych pacjentów w drugim półroczu danego roku, tj. $2 \times$ (liczba leczonych w i-IV kwartale danego roku - liczba leczonych w i-II kwartale danego roku)

*** ze względu na brak danych dot. 2016 roku w Statystykach NFZ, do średniej wliczono oszacowanie za 2016 r. na podst. sprawozdań NFZ

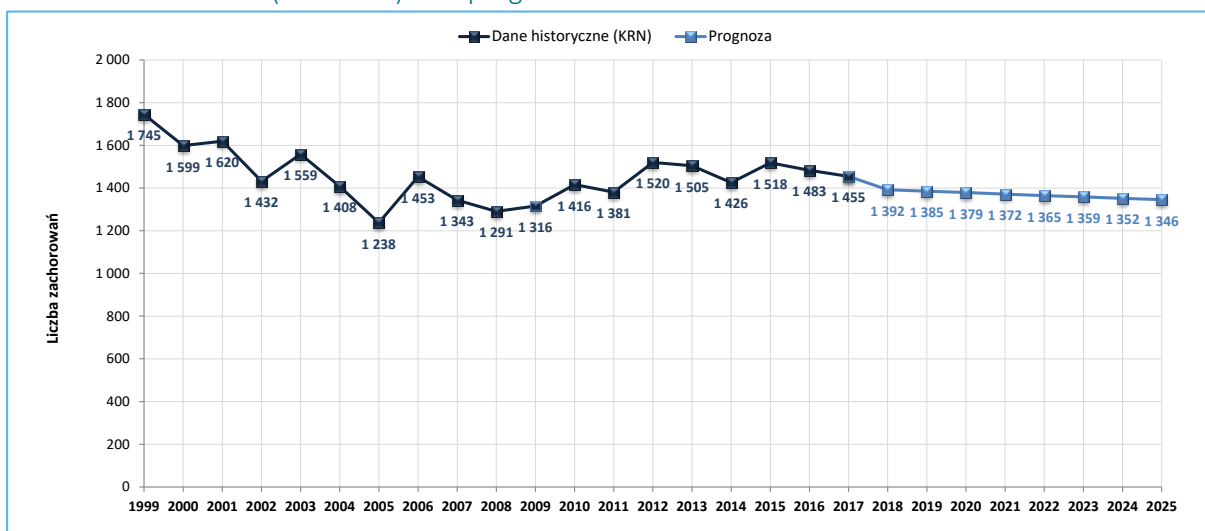
Tecentriq® (atezolizumab)

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

13.3 Epidemiologia HCC

Dane dotyczące rocznej zachorowalności na pierwotne nowotwory wątroby (ICD-10: C22) dostępne są w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów, który od 1999 roku prowadzi szczegółowy rejestr przypadków zachorowań na nowotwory w Polsce. Liczby nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów pierwotnych wątroby w latach 1999-2017 przedstawiono na poniższym wykresie (KRN 2020).

Wykres 6. Liczba nowo zarejestrowanych przypadków pierwotnych nowotworów wątroby w latach 1999-2017 (KRN 2020) oraz prognoza na lata 2018-2025.



Na podstawie powyższych danych można zaobserwować spadek zachorowalności do 2007 roku i ustabilizowanie liczby zachorowań na względnie stałym poziomie od 2007 r. Przedstawiona prognoza zachorowalności oparta na prostym trendzie liniowym wskazuje na dalszy niewielki spadek liczby zachorowań na nowotwory wątroby, jednak należy mieć na uwadze stosunkowo niską jakość dopasowanego modelu do danych.

Przyjmując, że rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 80-90% pierwotnych nowotworów wątroby (PTOK 2015), szacunkowa roczna liczba pacjentów z HCC wyniesie od 1,1 do 1,2 tys. osób rocznie w latach 2022-2025.

13.4 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (AE Tecentriq 2021) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W skład

Tecentriq® (atezolizumab)

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

kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, między innymi koszty lekowe, administracji leczenia czy diagnostyki i monitorowania.

Tabela 29. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii.

Miesiąc	ATEZO+BEWA (z RSS)			ATEZO+BEWA (bez RSS)			SORA	BSC
	Razem, w tym:	Tecentriq	Avastin	Razem, w tym:	Tecentriq	Avastin	Razem	Razem
1	████	████	█	████	████	████	11 411	577
2	████	████	█	████	████	████	7 140	970
3	████	████	█	████	████	████	7 258	1 440
4	████	████	█	████	████	████	4 638	844
5	████	████	█	████	████	████	4 182	989
6	████	████	█	████	████	████	5 158	1 622
7	████	████	█	████	████	████	3 445	1 031
8	████	████	█	████	████	████	2 609	698
9	████	████	█	████	████	████	2 776	762
10	████	████	█	████	████	████	2 029	613
11	████	████	█	████	████	████	1 861	572
12	████	████	█	████	████	████	2 391	949
13	████	████	█	████	████	████	1 674	596
14	████	████	█	████	████	████	2 363	1 405
15	████	████	█	████	████	████	2 795	1 764
16	████	████	█	████	████	████	967	241
17	████	████	█	████	████	████	1 035	390
18	████	████	█	████	████	████	1 166	462
19	████	████	█	████	████	████	852	351
20	████	████	█	████	████	████	785	335
21	████	████	█	████	████	████	894	398
22	████	████	█	████	████	█	660	303
23	████	████	█	████	████	████	770	361
24	████	████	█	████	████	█	561	276
25	████	████	█	████	████	████	524	264
26	████	████	█	████	████	█	606	316
27	████	████	█	████	████	████	453	242
28	████	█	█	████	████	█	426	232
29	████	████	█	████	████	█	496	278

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Miesiąc	ATEZO+BEWA (z RSS)			ATEZO+BEWA (bez RSS)			SORA	BSC
	Razem, w tym:	Tecentriq	Avastin	Razem, w tym:	Tecentriq	Avastin	Razem	Razem
30	■	■	■	■	■	■	373	213
31	■	■	■	■	■	■	352	205
32	■	■	■	■	■	■	413	247
33	■	■	■	■	■	■	312	189
34	■	■	■	■	■	■	296	183
35	■	■	■	■	■	■	353	220
36	■	■	■	■	■	■	265	169
37	■	■	■	■	■	■	252	164
38	■	■	■	■	■	■	298	197
39	■	■	■	■	■	■	227	152
40	■	■	■	■	■	■	218	147
41	■	■	■	■	■	■	258	178
42	■	■	■	■	■	■	198	137
43	■	■	■	■	■	■	189	133
44	■	■	■	■	■	■	226	161
45	■	■	■	■	■	■	173	125
46	■	■	■	■	■	■	208	151
47	■	■	■	■	■	■	159	117
48	■	■	■	■	■	■	153	113

Tecentriq® (atezolizumab)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leków Tecentriq i Avastin (MZ 21/04/2021).	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu HCC.	17
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu HCC.	18
Tabela 4. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant podstawowy.	29
Tabela 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Tecentriq.	32
Tabela 6. Udziały rynkowe wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych; scenariusz istniejący (wariant podstawowy).	33
Tabela 7. Przyjęty poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez ATEZO+BEWA w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego.	35
Tabela 8. Udziały rynkowe wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych; scenariusz nowy (wariant podstawowy).	35
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant minimalny.	36
Tabela 10. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – wariant maksymalny.	38
Tabela 11. Liczebność populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC – zestawienie wariantów.	39
Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów – analiza podstawowa.	40
Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym.	41
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).	43
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).	45
Tabela 16. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań ATEZO i BEWA w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).	46
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant minimalny).	47
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant maksymalny).	47
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant minimalny).	48
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant maksymalny).	48
Tabela 21. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań ATEZO i BEWA w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant minimalny).	49

Tabela 22. Liczba leczonych pacjentów oraz liczba zrefundowanych opakowań ATEZO i BEWA w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny).	49
Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	50
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	51
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Tecentriq.	58
Tabela 27. Dane dotyczące realizacji programu lekowego B.5, przedstawione w sprawozdaniach z działalności NFZ za lata 2016-2019.	64
Tabela 28. Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie sorafenibem w programie B.5.	64
Tabela 29. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii.	66

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.	23
Wykres 2. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci nie poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.	25
Wykres 3. Schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dla ATEZO+BEWA w 1. linii leczenia systemowego zaawansowanego HCC (wariant podstawowy) – pacjenci poddawani obecnie kwalifikacji do programu B.5.	27
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy).	44
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS (wariant podstawowy).	45
Wykres 6. Liczba nowo zarejestrowanych przypadków pierwotnych nowotworów wątroby w latach 1999-2017 (KRN 2020) oraz prognoza na lata 2018-2025.	65

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AE Tecentriq 2021** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- AKL Tecentriq 2020** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza kliniczna, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Tecentriq 2020** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- BIA Tecentriq 2018** ██████████ i wsp. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków, 2018.
- BIA Tecentriq 2019** ██████████ i wsp. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- Cheng 2009 (badanie APT)** Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10(1):25-34
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 27 października 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020.
- DGL 19/11/2020** Komunikat w sprawie wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń- sierpień 2020 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-lekow-od-stycznia-do-sierpnia-2020-roku,7850.html>
- Finn 2020 (badanie IMbrave150)** Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Duceux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; *IMbrave150* Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- IQvia 2020a** IQVIA. Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. Badanie przeprowadzone dla Roche. Lipiec 2020. Raport z badania i baza pacjentów (plik xls). Dane niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.

<i>IQvia 2020b</i>	IQVIA. Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poza ośrodkami realizującymi program lekowy B.5. Badanie przeprowadzone dla Roche jako kontynuacja projektu Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. Listopad 2020. Raport z badania. Dane niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
<i>IZwoZ 2019</i>	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, PEX PHARMA. Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021. Warszawa 2019.
<i>KRN 2020</i>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor . Data ostatniego dostępu: 11.11.2020.
<i>Kudo 2018 (badanie REFLECT)</i>	Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
<i>Llovet 2008 (badanie SHARP)</i>	Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. <i>New England journal of medicine</i> 2008; 359(4):378-390.
<i>MZ 02/04/2012</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<i>MZ 21/04/2021</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
<i>NFZ 162/2020/DGL</i>	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z 16.10.2020 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
<i>NFZ 97/2020/DSOZ</i>	Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ z 02.07.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
<i>NFZ 25/2020/DSOZ</i>	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ z 28.02.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<i>NFZ 182/2019/DSOZ</i>	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ z 31.12.2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<i>PPL Tecentriq</i>	Projekt programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Dane od Wnioskodawcy.
<i>PTOK 2015</i>	Herman R, Reguła J, Łacko A, Pałucki J, Polkowski W. Pierwotne nowotwory wątroby w Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, s. 162-172. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
<i>UR 11/2020/IV</i>	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

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

UR 6/2020/III

Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

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