

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



CEMPLIMAB (LIBTAYO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA KOLCZYSTOKOMÓRKOWEGO SKÓRY



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma* [1] opracowanej na zlecenie firmy Sanofi-Aventis. Model zaadaptowano w zakresie danych kosztowych i tablic trwania życia oraz zmodyfikowano w celu uwzględnienia zapisów proponowanego programu lekowego dla cemiplimabu, polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych terapii oraz polskich wymogów opracowywania analiz HTA.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: kwiecień 2020

Analiza podlegała aktualizacji w dniu 30 kwietnia 2020 r. w związku z aktualizacją analizy klinicznej. Wyniki aktualizacji zamieszczono w Aneksie.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	16
2.1. Technika analityczna	16
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Efekty zdrowotne	20
2.8. Koszty	21
2.9. ██████████	23
2.10. Dyskontowanie	23
2.11. Korekta połowy cyklu	23
2.12. Próg opłacalności	23
2.13. Analiza wrażliwości	24
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji	28
3.2. Efektywność interwencji	29
3.2.1. Cemiplimab	32
3.2.2. BAT	42
3.2.3. Podsumowanie	45
3.3. Śmiertelność naturalna	48
3.4. Bezpieczeństwo	49
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	51
3.5.1. Dane z badania EMPOWER-CSCC-1	52
3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	53
3.5.3. Dane z przeglądu literatury	54

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	123
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	127
ANEKS A.....	130
A.1. Porównanie efektywności przyjętych w analizie z wynikami badania Ogata 2020.....	130
A.2. Strategie wyszukiwania.....	133
A.2.1. Analizy ekonomiczne	133
A.2.2. Użyteczności.....	135
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	140

Indeks skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best available therapy</i>)
BCC	Rak podstawnokomórkowy skóry (<i>Basal cell carcinoma</i>)
cSCC	Rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
CEM	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIC	Dewiancyjne kryterium informacyjne (<i>Deviance Information Criterion</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
laBCC	Lokalnie zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry (<i>Locally advanced basal cell carcinoma</i>)
lacSCC	Lokalnie zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MAIC	Metoda porównania pośredniego (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)
mBCC	Przerzutowy rak podstawnocomórkowy skóry (<i>Metastatic advanced basal cell carcinoma</i>)
mcSCC	Przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMSC	Niebarwnikowy nowotwór skóry / inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C.44) (<i>Nonmelanoma Skin Cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
█	█
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
STC	Metoda porównania pośredniego (<i>Simulated treatments comparison</i>)
TD	Czas trwania leczenia (<i>Treatment duration</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparator oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii CEM oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny, na podstawie którego Libtayo było oceniane również przez agencje zagraniczne, m.in. NICE i dostosowano go do warunków polskich. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu miesięcznego. Prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, natomiast czas trwania leczenia modelowano za pomocą krzywych czasu trwania leczenia. W modelu wyróżniono następujące stany: przed progresją, po progresji oraz zgon. Model odzwierciedla specyficzne polskie uwarunkowania w zakresie danych kosztowych i tablic trwania życia oraz zapisów proponowanego programu lekowego dla CEM i polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych terapii, a także polskich wymogów opracowywania analiz HTA.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Modelowanie efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o wyniki dostępnych jednoramiennych badań klinicznych i oparto na wynikach porównania naiwnego, tj. dopasowano krzywe parametryczne oddzielnie do wyników badań klinicznych dla interwencji i komparatora. Modelowanie efektywności komparatora w oparciu o uwzględnioną publikację (Jarkowski 2016) najprawdopodobniej prowadzi do jej przeszacowania. Zgodnie z opiniami ekspertów w ramach analizy dla cemiplimabu ocenianej przez NICE oraz polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii i dermatologii rzeczywiste odsetki PFS i OS w przypadku stosowania aktualnego standardu terapii są niższe niż przyjęte w analizie. W konsekwencji względna efektywność CEM i BAT w analizie jest istotnie zaniżona (konserwatywna).

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku, danych NFZ, statystyk JGP oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów w ramach leczenia pacjentów z cSCC. Dane dotyczące

Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii. Finansowanie cemiplimabu zapewni nowe możliwości terapeutyczne takim pacjentom, a tym samym umożliwi skuteczne leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Interwencja

Cemiplimab (Libtayo®) stosowany zgodnie z ChPL.

Komparatory

Najlepsza dostępna terapia (BAT, *best available therapy*), dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, **z/bez**
- chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl).

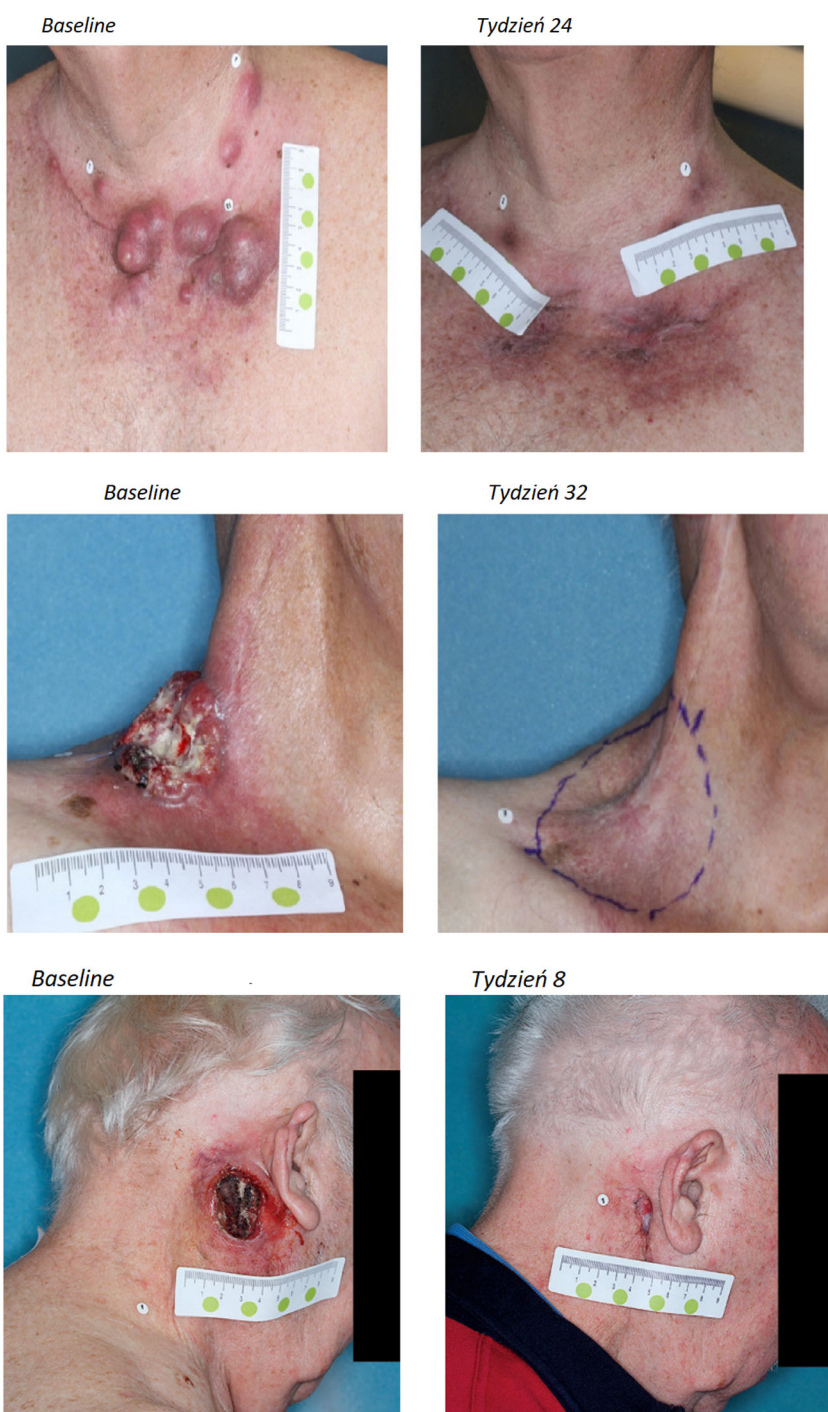
Dane literaturowe wskazują, iż brak jest preferowanej terapii systemowej dedykowanej leczeniu cSCC. W ujęciu historycznym w ramach terapii systemowej wykorzystano pochodne platyny, pomimo że nie posiadają one wskazania rejestracyjnego do stosowania w cSCC. Podstawą do ich zastosowania u niektórych pacjentów jest przekonanie o wrażliwości nowotworów skórnych na te związki. Nigdy jednak nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny w zaawansowanych stadiach choroby.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [7] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Warunki podane w wytycznych AOTMiT determinujące zastosowanie innej metodyki (wykazanie równorzędności klinicznej porównywanych interwencji lub brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem) nie mają zastosowania w niniejszej analizie. Ponadto, również według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. wyższej skuteczności CEM w porównaniu z BAT w zakresie OS, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*) i analizę kosztów-efektywności (CEA, *cost-effectiveness analysis*).

Dodatkowym argumentem uzasadniającym przeprowadzenie CUA jest wpływ terapii CEM na wizualną ocenę zmian skórnych (Rysunek 1) i w konsekwencji istotny wpływ na jakość życia pacjentów.

Rysunek 1.
Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych CEM



W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych bezpośrednio porównujących CEM vs BAT. W celu spełnienia zapisów rozporządzenia dot. minimalnych wymagań, biorąc pod uwagę fakt, że dla porównania CEM vs BAT formalnie zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9] w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla CEM vs BAT są

jednakowe. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęty artykuł zakłada w sposób domyślny, iż brak wykazania różnic w ramach badań randomizowanych oznacza, że interwencja oceniana nie jest lepsza od standardu postępowania, a tym samym nie powinna być droższa. Taka interpretacja prowadziłaby do ograniczenia dostępności do leczenia innowacyjnymi produktami leczniczymi, a także stałaby w sprzeczności z procedurą rejestracji leku przez EMA i dotychczasową praktyką Ministerstwa Zdrowia w odniesieniu do leków innowacyjnych. Szczegółową dyskusję braku zasadności stosowania art. 13 ust. 3 ustawy w niniejszej analizie przedstawiono w rozdz. 3.8. W świetle powyższych spostrzeżeń wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo w dołączonym pliku obliczeniowym dostępne są wyniki analizy kosztów-efektywności przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model ekonomiczny umożliwiający przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności kosztowej analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K – dla ramienia komparatora.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających w sposób bezpośredni na wykazanie wyższości leku nad technologiami opcjonalnymi. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\textit{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Analogicznie przedstawiono wyniki analizy kosztów efektywności w zakresie ICER, CER i odpowiadających im cen progowych.

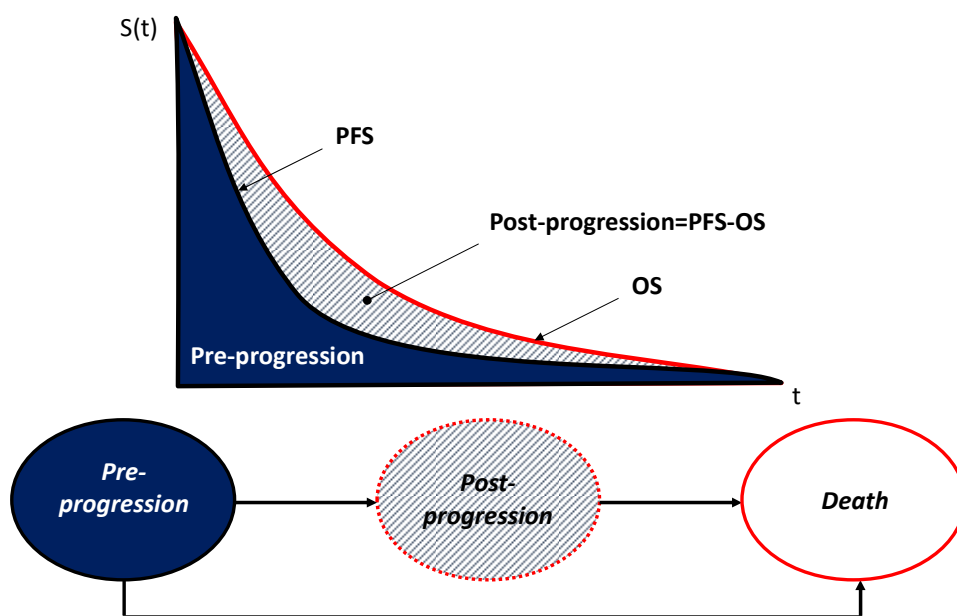
2.2. Struktura modelu

Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *Area Under the Curve*) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia. W modelu wyszczególniono następujące stany zdrowia: „przed progresją” (*Pre-progression*), „po progresji” (*Post-progression*) i „zgon” (*Death*). W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „przed progresją”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia lub przejść do stanu „po progresji” bądź „zgon”. Liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*). W danym punkcie czasowym do stanu „po progresji” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”. Prawdopodobieństwa przejść między stanami określane są w każdym cyklu na podstawie wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie krzywych PFS i OS.

Zastosowana struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu chorób nowotworowych, jest zgodna z przebiegiem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwia odzwierciedlenie stosowanej praktyki klinicznej (aktualnej oraz przyszłej w przypadku finansowania CEM).

Rysunek 2.
Struktura 3-stanowego modelu *partitioned survival*



Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.6) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (produkt leczniczy Libtayo®, cemiplimab) stosowanej w ramach programu lekowego z najlepszą dostępną terapią (BAT), dostosowywaną indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumianą jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, **z/bez**
- chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat CIS ± 5-FU).

Cemiplimab, przeciwciało monoklonalne z grupy anty-PD-L1, stanowi obecnie jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która w warunkach polskich nie ma obecnie dostępu do żadnej skutecznej terapii przeciwnowotworowej.

Schemat CIS ± 5-FU nie został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z jego zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności.

W analizie przyjęto dawkowanie CEM zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), tj. 350 mg (co odpowiada jednej fiołce preparatu Libtayo®) co 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Założono, zgodnie z ChPL, że leczenie CEM można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie określono ograniczenia maksymalnego czasu terapii.

Dawkowanie leków stosowanych w ramach chemioterapii systemowej określono na poziomie 100 mg/m² dla CIS i 1000 mg/m² dla 5-FU i przyjęto, że maksymalny czas terapii schematem CIS ± 5-FU wynosi 3 cykle.

Szczegółowy opis przyjętych założeń odnośnie dawkowania leków i długości terapii przedstawiono w rozdziale 3.6.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [8], przeprowadzono analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty leków przeciwbólowych i opatrunków. Uwzględnione dla tych kategorii koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej (0,6%) i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe, zaprezentowane w celu spełnienia obowiązujących wymogów opracowania analiz HTA w Polsce.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 71 lat, por. rozdz. 3.1).

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [7].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] przetestowano krótszy horyzont, przy czym należy zaznaczyć, że jakkolwiek horyzont krótszy niż dożywotni nie pozwala na pełne uchwycenie kosztów i efektów uwzględnionych interwencji i w konsekwencji nie pozwala na wyciągnięcie poprawnych wniosków. W rezultacie brak jest przesłanek wskazujących na zasadność przetestowania w ramach analizy wrażliwości konkretnie określonej długości horyzontu czasowego. Niemniej jednak, w celu zachowania zgodności analizy z wytycznymi AOTMiT jako wariant alternatywny, przyjęto horyzont odpowiadający medianie OS dla interwencji ocenianej, tj. [REDACTED] (scenariusz H) mając przy tym na względzie arbitralny charakter tak określonego horyzontu czasowego i brak możliwości przeprowadzenia wnioskowania w tym wariantcie.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [3]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące kliniczne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.4.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono wyniki badania EMPOWER-CSCC-1 oraz przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań oraz przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii CEM zaczerpnięto z badań R2810-ONC-1423 [4] i EMPOWER-CSCC-1 [4, 5]. Skuteczność i bezpieczeństwo BAT określono na podstawie danych z badania Jarkowski 2016 [6]. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1. Źródła danych, z których zaczerpnięto wartości efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Parametr	Wartość		Źródło danych
		CEM	BAT	
Efektywność interwencji	PFS	Krzywa log-normalna	Krzywa We bulla	R2810-ONC-1423 [4], EMPOWER-CSCC-1 [4, 5], Jarkowski 2016 [6]
	OS	Krzywa log-normalna	Krzywa log-normalna	
Bezpieczeństwo interwencji	Zakażenia skóry	1,6%	0,0%	R2810-ONC-1423 [4], EMPOWER-CSCC-1 [4, 5], Vermorken 2013 [10]
	Hiperkalcemia	1,6%	0,0%	
	Hipokaliemia	1,0%	3,6%	
	Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	0,0%	4,3%	
	Neutropenia	0,0%	16,3%	
	Anemia	4,2%	7,3%	
	Trombocytopenia	0,0%	3,9%	
	Gorączka neutropeniczna	0,0%	2,6%	
Użyteczności	Stan „Przed progresją”			EMPOWER-CSCC-1 [4, 5]
	Stan „Po progresji”			

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych (średnia wieku wynosi 71 lat) i skutkujący znikomy wpływ choroby na produktywność pacjentów.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i terapii paliatywnej:
 - przed progresją,
 - po progresji,
- koszty leków stosowanych w kolejnej linii terapii,
- koszty leczenia AE.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Parametr	Koszt	Źródło danych
Koszty leków	CEM	[REDACTED]	[REDACTED]
	BAT	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	Podanie CEM	[REDACTED]	[REDACTED]
	Podanie BAT	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji do leczenia	Kwalifikacja do programu lekowego (CEM)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii (roczne)	Monitorowanie programie lekowym (CEM)	[REDACTED]	[REDACTED]
	Monitorowanie chemioterapii (BAT)	[REDACTED]	[REDACTED]
	Monitorowanie terapii paliatywnej (BAT)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii paliatywnej	Paliatywna operacja	[REDACTED]	[REDACTED]
	Radioterapia paliatywna	[REDACTED]	[REDACTED]
	Opatrunki (przed progresją)	[REDACTED]	[REDACTED]
	Opatrunki (po progresji)	[REDACTED]	[REDACTED]
	Leki przeciwbólowe (miesięcznie)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE	Zakażenia skóry	[REDACTED]	
	Anemia	[REDACTED]	
	Neutropenia	[REDACTED]	
	Gorączka neutropeniczna	[REDACTED]	
	Trombocytopenia	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	[REDACTED]	
	Hipokaliemia	[REDACTED]	
	Hiperkalcemia	[REDACTED]	

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8], że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz Disc).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1

ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114. poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98. poz. 817).

Wysokość progu opłacalności w Polsce obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 zł [21].

Aktualnie obowiązujący próg wyznaczony jest na podstawie danych dotyczących PKB na jednego mieszkańca za lata 2015-2017. [REDACTED]



2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (147 024 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych, rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia, a także obniżenie użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład log-normalny, który ma jednak zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- użyteczności stanów zdrowia,
- efektywności terapii,
- maksymalnego czasu terapii,
- *wastage*.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

W ramach analizy klinicznej [3] odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla CEM i BAT, na których oparto modelowanie w analizie ekonomicznej:

- dla CEM:
 - R2810-ONC-1423 [4],
 - EMPOWER-CSCC-1 [4, 5],
- dla BAT:
 - Hillen 2018 [24],
 - Jarkowski 2016 [6],
 - Sun 2019 [25].

W analizie podstawowej przeprowadzono modelowanie dla CEM w oparciu o wyniki badania EMPOWER-CSCC-1, zgodnie z podejściem Europejskiej Agencji Leków (*European Medicine Agency*, EMA), która przeprowadziła proces rejestracji CEM w oparciu o to badanie. Badanie R2810-ONC-1423 było badaniem fazy 1 i zostało potraktowane w procesie rejestracji jako badanie uzupełniające. Ponadto w badaniu R2810-ONC-1423 maksymalny czas terapii CEM wynosił 11 miesięcy, zatem w istotnym stopniu odbiegał od zapisów proponowanego programu lekowego. Przeprowadzenie modelowania w oparciu o krzywe z tego badania prowadziłyby najprawdopodobniej do zaniżenia efektów terapii CEM (ze względu na potencjalnie szybszą progresję choroby po zaprzestaniu terapii z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania w badaniu w porównaniu do sytuacji, gdyby terapia była kontynuowana). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant alternatywny z uwzględnieniem skumulowanych wyników dostępnych badań dla CEM (scenariusz PHASE_I&II).

Efektywność BAT określono w oparciu o dane z badania Jarkowski 2016 dotyczące chemioterapii opartej na platynach. W badaniu Hillen 2018 nie raportowano danych dotyczących PFS, a dane w zakresie OS raportowano dla okresu od momentu diagnozy choroby cSCC, zatem nie było możliwe uwzględnienie wyników tego badania w analizie ekonomicznej (szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej). W badaniu Sun 2019 raportowano jedynie wyniki w zakresie OS, przy czym w badaniu tym pacjenci stosowali leczenie paliatywne bez możliwości użycia chemioterapii. W konsekwencji ze względu na brak danych dot. PFS oraz potencjalne zaniżenie efektywności w zakresie OS dla komparatora zdefiniowanego w niniejszej analizie (pacjenci w ramach BAT mogą stosować chemioterapię, co nie zostało uwzględnione w badaniu Sun 2019) wyniki badania Sun 2019 nie zostały uwzględnione w analizie. Zastosowane podejście jest zgodne z założeniami analiz dla CEM ocenianych przez NICE [26] oraz CADTH [27].

W ramach aktualizacji analizy klinicznej odnaleziono badanie Ogata 2020 [28] dotyczące efektywności chemioterapii w populacji docelowej analizy. W ramach oryginalnego modelu nie uwzględniono

wyników tego badania, ponieważ w ramach analizy efektywności klinicznej wskazano, że wnioski płynące z tego badania i badania Jarkowski 2016 są spójne. W związku z tym odstąpiono od aktualizacji niniejszej analizy w zakresie uwzględnienia badania Ogata 2020. Dodatkowe argumenty przemawiające za tym podejściem przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1).

W zależności od przyjętego wariantu analizy (analiza podstawowa vs scenariusz PHASE_I&II) modyfikowane są następujące parametry:

- charakterystyki początkowe populacji,
- krzywe PFS, OS dla CEM i BAT,
- krzywe czasu trwania terapii CEM,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla CEM i BAT.

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie badań dla CEM uwzględnionych w analizie klinicznej [3]. Badania te w najwyższym stopniu odzwierciedlają populację docelową, natomiast w badaniach dla komparatorów uwzględniono pacjentów o mniejszym stopniu zgodności z populacją docelową. Ponadto w badaniach dla komparatorów nie zidentyfikowano wszystkich potrzebnych w analizie parametrów.

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- masa ciała pacjentów,
- powierzchnia ciała pacjentów,
- średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn.

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjęte w analizie (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (scenariusz PHASE I&II)	
	Średnia (SD)	Źródło	Średnia (SD)	Źródło
Wiek [lata]	71,1 (11,3)		71,2 (11,2)	
Odsetek mężczyzn	83,4%		83,1%	
Masa ciała mężczyzn [lata]	██████		██████	
Wzrost mężczyzn [cm]	██████	EMPOWER-CSCC-1 [4, 5]	██████	R2810-ONC-1423 [4], EMPOWER-CSCC-1 [4, 5]
Powierzchnia ciała mężczyzn [m ²]	██████		██████	
Masa ciała kobiet [kg]	██████		██████	
Wzrost kobiet [cm]	██████		██████	
Powierzchnia ciała kobiet [m ²]	██████		██████	

SD – odchylenie standardowe

3.2. Efektywność interwencji

Cemiplimab, przeciwciało monoklonalne z grupy anty-PD-L1, stanowi obecnie jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej, która w warunkach polskich nie ma obecnie dostępu do żadnej skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Schemat CIS ± 5-FU nie został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z jego zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności.

Skuteczność CEM w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego została wyznaczona na podstawie danych z badań EMPOWER-CSCC-1 [4, 5] (analiza podstawowa i scenariusz PHASE_I&II) oraz R2810-ONC-1423 [4] (scenariusz PHASE_I&II). Efektywność BAT określono na podstawie danych dla pacjentów stosujących chemioterapię opartą na platynach z publikacji Jarkowski 2016 [6]. Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29] jedynie ■■■■ pacjentów w ramieniu BAT stosuje chemioterapię, pozostali pacjenci stosują terapię paliatywną. Wyniki badań Jarkowski 2016 i Sun 2019 sugerują, że efektywność terapii paliatywnej jest niższa niż efektywność chemioterapii opartej na platynach (5-letni OS: 9% dla terapii paliatywnej w badaniu Sun 2019 i 24% dla chemioterapii opartej na platynach w badaniu Jarkowski 2016). W tym kontekście uwzględnienie efektywności BAT na podstawie danych z publikacji Jarkowski 2016 jest konserwatywne.

Dostępne dane dla OS i PFS z badań R2810-ONC-1423 oraz EMPOWER-CSCC-1 obejmują okres poniżej 2,5 roku, natomiast dane z badania Jarkowski 2016 niecałe 5 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (30 lat). W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniach. Wyniki parametryzacji pozwalają na określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji oraz prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w dowolnym momencie – w szczególności umożliwiają ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania EMPOWER-CSCC-1. Parametryzacja krzywych PFS i OS została przeprowadzona oddzielnie dla CEM i BAT.

Biorąc pod uwagę przyjętą definicję populacji docelowej i zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie dla CEM ocenianej przez NICE [26], w ramach analizy uwzględniono skumulowane wyniki badań dla CEM uzyskane dla populacji mcSCC (przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry) i lacSCC (lokalnie zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry). Takie podejście jest uzasadnione, jako że obie wymienione subpopulacje chorych włączonych do badań dla CEM obejmują pacjentów w zaawansowanym stadium choroby z przeciwwskazaniami do operacji lub radioterapii o charakterze leczniczym, u których terapia CEM i BAT przebiegać będzie podobnie. Dodatkowo analiza skumulowanej populacji pozwala na przeprowadzenie oszacowań w oparciu o bardziej liczebną próbę, co zwiększa wiarygodność wyników. Również dostępne dane dla komparatora obejmują skumulowane dane dla pacjentów z lacSCC i mcSCC.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dla porównywanych interwencji brak jest możliwości przeprowadzenia zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego z

wykorzystaniem wspólnego komparatora w oparciu o opublikowane dane. Przeprowadzono jednak porównanie pośrednie z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów z badań R2810-ONC-1423 oraz EMPOWER-CSCC-1 oraz opublikowanych wyników badania Jarkowski 2016. Porównanie pośrednie przeprowadzono w trzech wariantach:

- porównanie naiwne,
- porównanie metodą *simulated treatments comparisons* (STC),
- porównanie metodą *matching-adjusted treatments comparisons* (MAIC).

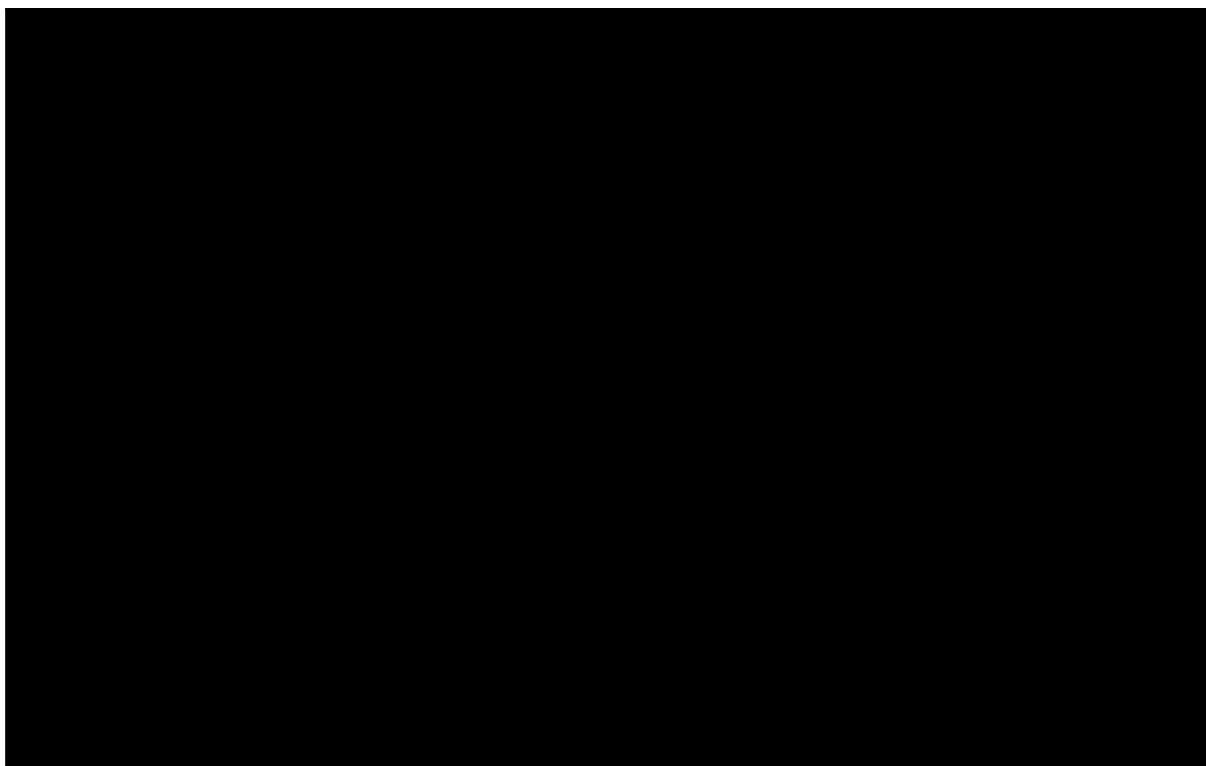
Porównanie naiwne przeprowadzono poprzez niezależne dopasowanie krzywych parametrycznych dla porównywanych interwencji zgodnie z wynikami raportowanymi w uwzględnionych badaniach klinicznych.

Porównanie z zastosowaniem metody STC obejmowało stworzenie modelu PFS i OS dla CEM, który następnie wykorzystano do prognozy krzywych PFS i OS dla CEM odpowiadających charakterystykom pacjentów raportowanych w badaniu dla komparatora (Jarkowski 2016). W celu wiarygodnej prognozy wyników, w ramach metody STC konieczne jest dostosowanie względem wszystkich czynników prognostycznych oraz czynników mogących mieć wpływ na efekty. W celu przeprowadzenia porównania CEM z komparatorem zastosowano metodę STC z wykorzystaniem modelu Cox'a. W pierwszej kolejności określano modele opisujące PFS i OS dla CEM jako funkcję istotnych charakterystyk pacjentów w dwóch wariantach: na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1 oraz na podstawie skumulowanych danych z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1. W celu identyfikacji istotnych czynników prognostycznych autorzy porównania pośredniego przeprowadzili przegląd systematyczny literatury, a następnie wyniki zwalidowali z ekspertami klinicznymi. Uwzględnione czynniki obejmowały: status immunologiczny, wiek, stadium choroby, stopień złośliwości nowotworu, inwazja okołonerwowa, wielkość guza, głębokość położenia guza i lokalizację guza, jednak tylko wiek, stadium choroby i lokalizacja były raportowane w badaniu i tylko względem tych czynników można było przeprowadzić dostosowanie. Czynniki takie jak płeć, stan sprawności, wcześniejsza terapia systemowa i wcześniejsza radioterapia analizowano jako zmienne towarzyszące, jednak nie wpłynęły one na jakość dopasowania. Następnie, stosując uzyskany model, efektywność terapii CEM została oszacowana dla populacji zgodnej z badaniem Jarkowski 2016.

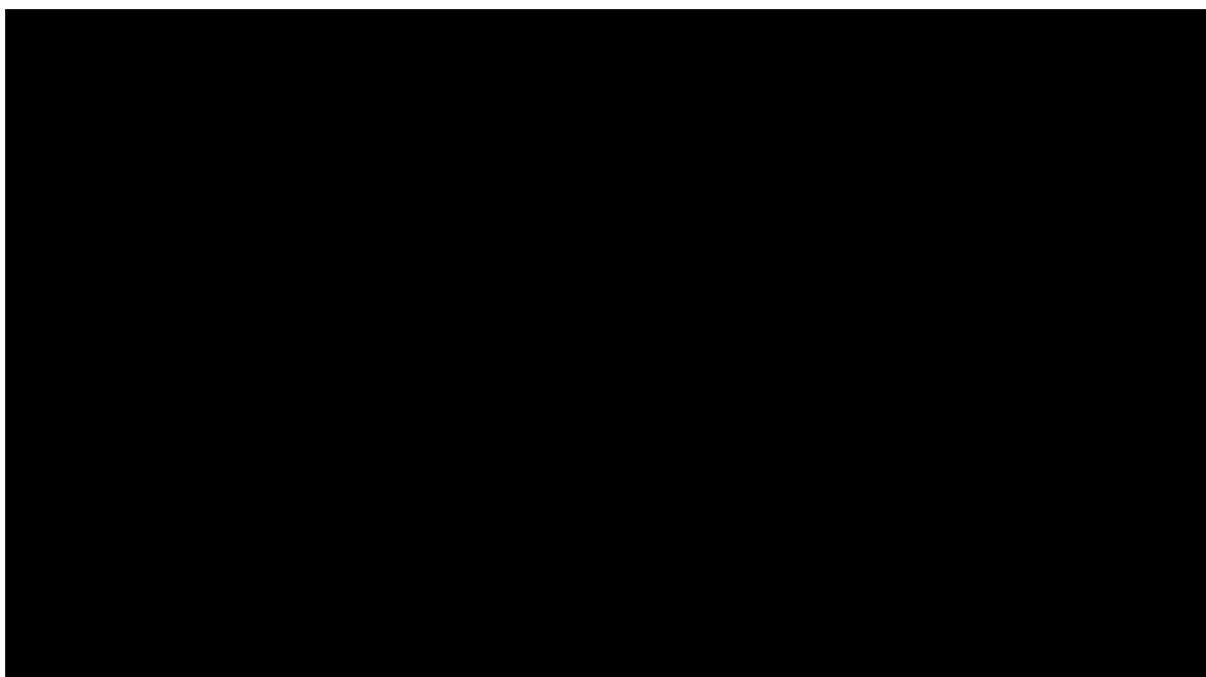
Dodatkowo, przeprowadzono porównanie z zastosowaniem metody MAIC, jednak zastosowanie tej metody wiąże się z istotną redukcją liczebności populacji. W konsekwencji wyniki uzyskane z zastosowaniem metody STC uznane zostały za bardziej wiarygodne klinicznie, a wyniki MAIC nie zostały uwzględnione w modelu CUA.

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS dla CEM obserwowane w badaniu EMPOWER-CSCC-1 i uzyskane w zależności od zastosowanej metody porównania pośredniego względem BAT oraz dla BAT obserwowane w badaniu Jarkowski 2016 (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.
Krzywe Kaplana Meiera dla PFS dla CEM i BAT – wyniki porównania pośredniego



Wykres 2.
Krzywe Kaplana Meiera dla OS dla CEM i BAT – wyniki porównania pośredniego



W uwzględnionym okresie obserwacji zaobserwowano niewielką liczbę analizowanych zdarzeń. W konsekwencji wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą STC cechują się wysokim poziomem niepewności. [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji, w ramach analizy podstawowej uwzględniono modelowanie skuteczności terapii CEM w oparciu o porównanie naiwne, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym ekstrapolacje krzywych przeżycia dla CEM przeprowadzono w oparciu o porównanie z BAT metodą STC (scenariusz PFS_OS_STC). Podobne podejście zastosowano w analizie dla CEM ocenianej przez NICE [26].

Proces dopasowywania krzywych PFS i OS dla CEM przeprowadzony został na podstawie indywidualnych danych pacjentów [1]. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: Weibulla, wielomianami ułamkowymi drugiego stopnia o wykładnikach $p_1 = 0$ oraz $p_2 \in \{0; 0,5; 1; -0,5; -1\}$, log-normalnym, log-logistycznym i Gomperta.

Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano zgodnie z wytycznymi NICE [30] w oparciu o:

- ocenę wiarygodności klinicznej dopasowania poprzez ocenę wizualną uwzględniającą:
 - 5-letni odsetek PFS / OS,
 - ocenę występowania stabilizacji krzywej parametrycznej w czasie: krzywe stabilizujące się w czasie prowadzą do niewiarygodnych klinicznie długookresowych oszacowań (od pewnego momentu następuje przeszacowanie odsetków pacjentów żyjących lub znajdujących się w stanie bez progresji),
- ocenę statystyczną przeprowadzonego dopasowania z zastosowaniem odchyleniowego kryterium informacyjnego (DIC, *Deviance Information Criterion*), stanowiącego uogólnienie często stosowanych kryterium AIC (kryterium informacyjnego Akaike) i BIC (Bayesowskiego kryterium informacyjnego); kryterium DIC jest również wymieniane przez wytyczne NICE jako dopuszczalny sposób oceny jakości dopasowania i zostało zaakceptowane w procesie oceny analizy ekonomicznej dla CEM przez NICE.

3.2.1. Cemiplimab

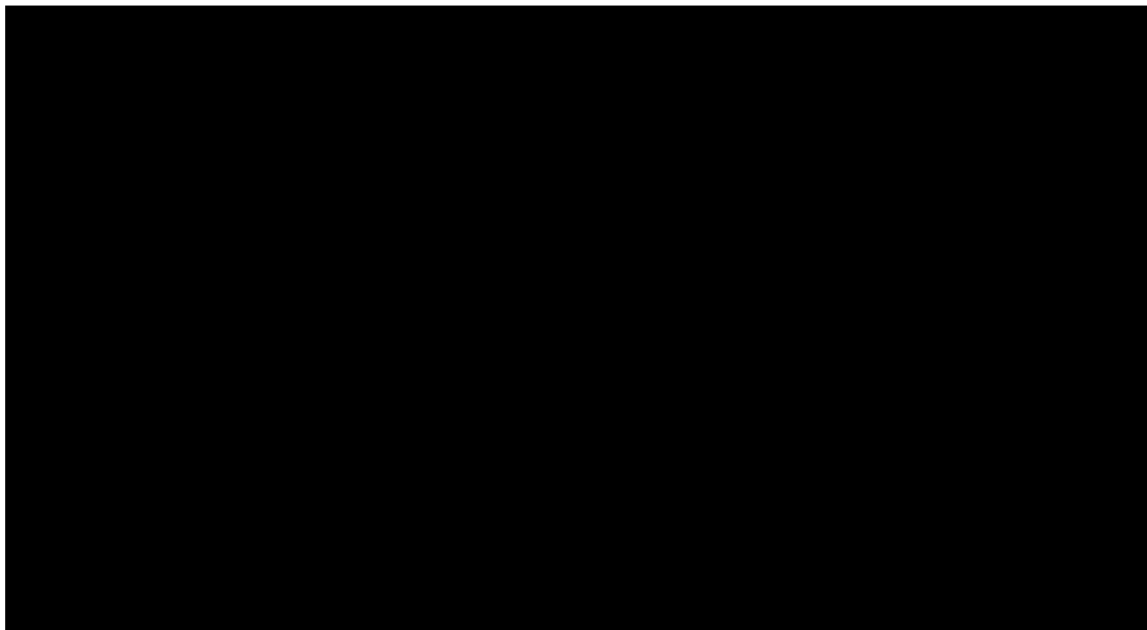
3.2.1.1. Przeżycie całkowite

Dane z badania EMPOWER-CSCC-1 – porównanie naiwne

Porównanie naiwne przeprowadzono poprzez zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla OS dla porównywanych interwencji zgodnie z wynikami raportowanymi w uwzględnionych badaniach klinicznych (bez dostosowania) oraz niezależne dopasowanie do nich krzywych parametrycznych.

Na poniższym wykresie przedstawiono parametryczne krzywe OS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla CEM z badania EMPOWER-CSCC-1 (Wykres 3).

Wykres 3.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla CEM – EMPOWER-CSCC-1



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
 Przerwaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

Najniższą wartość kryterium DIC uzyskano dla modelu log-normalnego. Model ten jest również adekwatny z klinicznego punktu widzenia (ekstrapolowana krzywa maleje z czasem), zatem w celu parametryzacji krzywej OS w ramieniu CEM przyjęto rozkład log-normalny. Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparowania krzywej OS dla CEM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

Tabela 5.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania EMPOWER-CSCC-1 – OS

Model	Kryterium DIC		Kryterium AIC		Ocena kliniczna
	Wartość	Ranking	Wartość	Ranking	
Model log-normalny	...	1	...	1	...
Model Weibull	...	2	...	2	...
Model Gompertz	...	3	...	3	...
Model log-logistyczny	...	4	...	4	...
Model logitowy	...	5	...	5	...
Model normalny	...	6	...	6	...

Tabela 7.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych uzyskanych metodą STC – OS

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

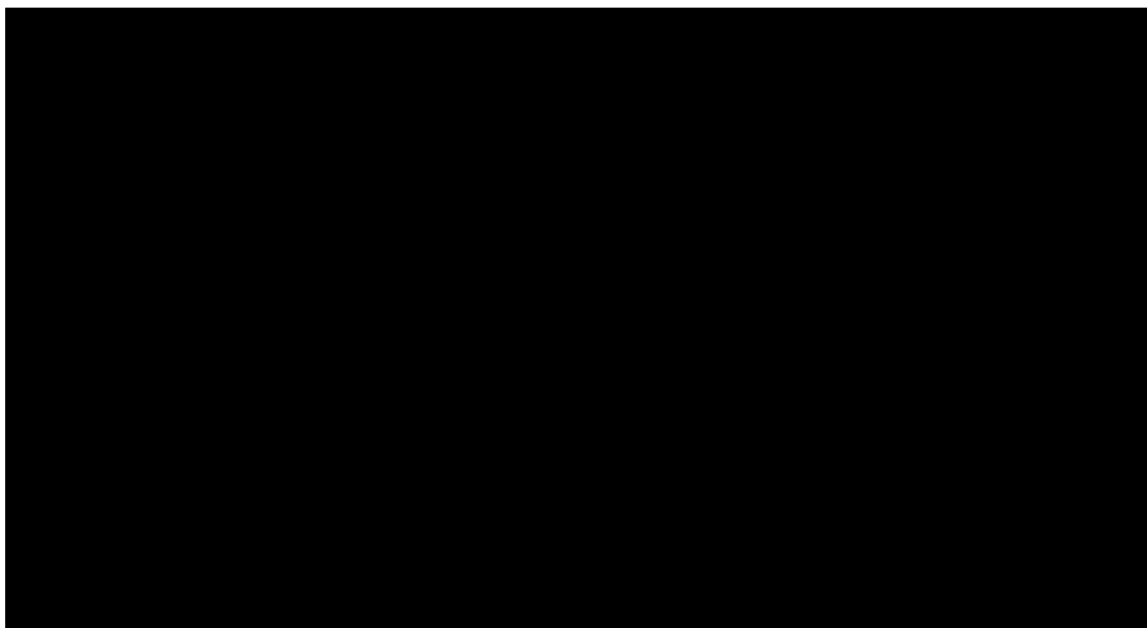
3.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Dane z badania EMPOWER-CSCC-1 – porównanie naiwne

Porównanie naiwne przeprowadzono poprzez zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS dla porównywanych interwencji zgodnie z wynikami raportowanymi w uwzględnionych badaniach klinicznych (bez dostosowania) oraz niezależne dopasowanie do nich krzywych parametrycznych.

Na poniższym wykresie przedstawiono parametryczne krzywe PFS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla CEM z badania EMPOWER-CSCC-1 (Wykres 6).

Wykres 6.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla CEM – EMPOWER-CSCC-1



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
 Przerwaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

W oparciu o wartości kryterium DIC modele, które odznaczają się najlepszym dopasowaniem do danych, to modele wielomianowe o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -1, p_3 = -0,5$. Jednakże krzywe te ulegają stabilizacji i w krótkim okresie przecinają odpowiednią krzywą OS przyjętą dla CEM (patrz rozdz. 3.2.1.1), więc nie są klinicznie uzasadnione. Spośród analizowanych krzywych za wiarygodne z klinicznego punktu widzenia uznano modele Weibulla, log-normalny oraz log-logistyczny. Spośród wymienionych trzech modeli, model log-normalny uzyskał najniższą wartość kryterium DIC, więc przyjęto, że najodpowiedniejszym rozkładem dla krzywej PFS w ramieniu CEM będzie rozkład log-normalny. Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparametryzowania krzywej PFS dla CEM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania EMPOWER-CSCC-1 – PFS

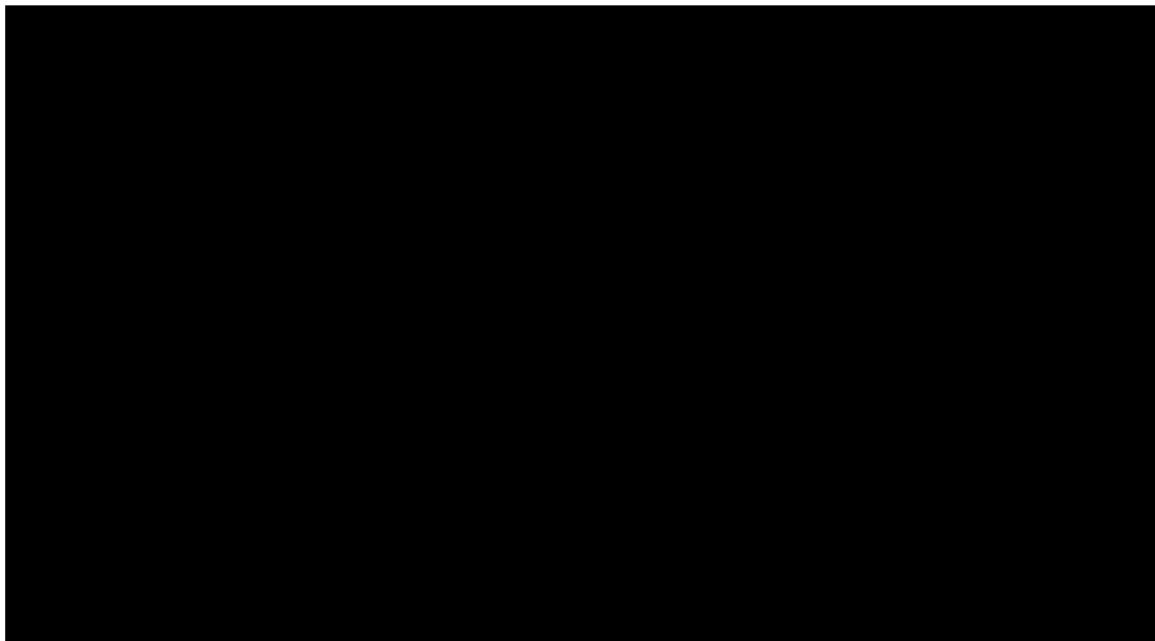
Model	Weibull		Log-normal		Log-logistic	
	DIC	Log-likelihood	DIC	Log-likelihood	DIC	Log-likelihood
Model 1	1234	5678	9012	3456	7890	1234
Model 2	2345	6789	0123	4567	8901	2345
Model 3	3456	7890	1234	5678	9012	3456
Model 4	4567	8901	2345	6789	0123	4567
Model 5	5678	9012	3456	7890	1234	5678
Model 6	6789	0123	4567	8901	2345	6789

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

Skumulowane dane z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 – porównanie naiwne

Na poniższym wykresie przedstawiono parametryczne krzywe PFS dopasowane do skumulowanej krzywej Kaplana-Meiera dla CEM z badań R2810-ONC-1423 oraz EMPOWER-CSCC-1 (Wykres 7).

Wykres 7.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla CEM – R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
 Przerywaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

W oparciu o wartości kryterium DIC modele, które odznaczają się najlepszym dopasowaniem do danych, to modele wielomianowe o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -1, p_3 = -0,5$. Jednakże krzywe te

ulegają stabilizacji i w krótkim okresie przecinają odpowiednią krzywą OS przyjętą dla CEM (patrz rozdz. 3.2.1.1), więc nie są klinicznie uzasadnione. Spośród analizowanych krzywych za wiarygodne z klinicznego punktu widzenia uznano modele Weibulla, log-normalny oraz log-logistyczny. Spośród wymienionych trzech modeli, model log-normalny uzyskał najniższą wartość kryterium DIC, więc przyjęto, że najodpowiedniejszym rozkładem dla krzywej PFS w ramieniu CEM będzie rozkład log-normalny. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla. Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparametryzowania krzywej PFS dla CEM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do skumulowanych danych z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 – PFS

Model	Weibull		Log-normal		
	Log-likelihood	DIC	Log-likelihood	DIC	Log-likelihood
Model 1	1234	1234	1234	1234	1234
Model 2	1234	1234	1234	1234	1234
Model 3	1234	1234	1234	1234	1234
Model 4	1234	1234	1234	1234	1234
Model 5	1234	1234	1234	1234	1234
Model 6	1234	1234	1234	1234	1234
Model 7	1234	1234	1234	1234	1234
Model 8	1234	1234	1234	1234	1234
Model 9	1234	1234	1234	1234	1234
Model 10	1234	1234	1234	1234	1234
Model 11	1234	1234	1234	1234	1234
Model 12	1234	1234	1234	1234	1234
Model 13	1234	1234	1234	1234	1234
Model 14	1234	1234	1234	1234	1234
Model 15	1234	1234	1234	1234	1234
Model 16	1234	1234	1234	1234	1234
Model 17	1234	1234	1234	1234	1234
Model 18	1234	1234	1234	1234	1234
Model 19	1234	1234	1234	1234	1234
Model 20	1234	1234	1234	1234	1234

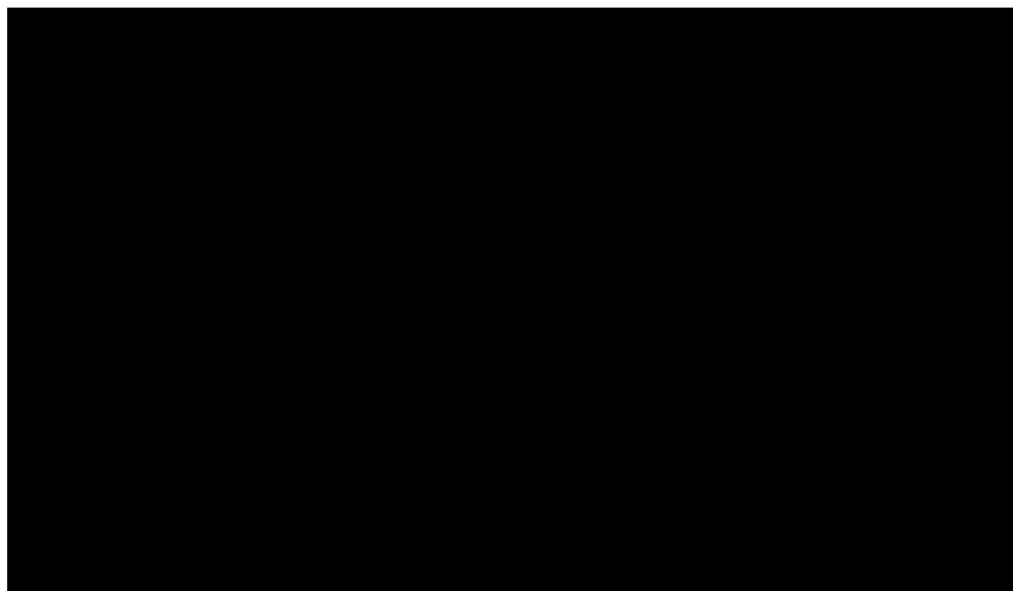
Porównanie metodą STC

Porównanie z zastosowaniem metody STC obejmowało stworzenie modelu PFS dla CEM, który następnie wykorzystano do prognozy krzywej PFS dla CEM odpowiadającej charakterystykom pacjentów raportowanych w badaniu dla komparatora (Jarkowski 2016). W celu wiarygodnej prognozy

wyników, w ramach metody STC konieczne jest dostosowanie względem wszystkich czynników prognostycznych oraz czynników mogących mieć wpływ na efekty. W celu przeprowadzenia porównania CEM z komparatorem zastosowano metodę STC z wykorzystaniem modelu Cox'a. W pierwszej kolejności określano modele opisujące PFS dla CEM jako funkcję istotnych charakterystyk pacjentów na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1. Opis uwzględnionych czynników prognostycznych przedstawiono wcześniej (wstęp do rozdz. 3.2). Następnie, stosując uzyskany model, efektywność terapii CEM została oszacowana dla populacji zgodnej z badaniem Jarkowski 2016. W wyniku zastosowanej metody uzyskano dostosowaną krzywą Kaplana-Meiera dla CEM, do której następnie dopasowano parametryczne krzywe.

Na poniższym wykresie przedstawiono parametryczne krzywe PFS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla CEM uzyskanej z zastosowaniem metody STC na podstawie danych z badań EMPOWER-CSCC-1 i Jarkowski 2016 (Wykres 8).

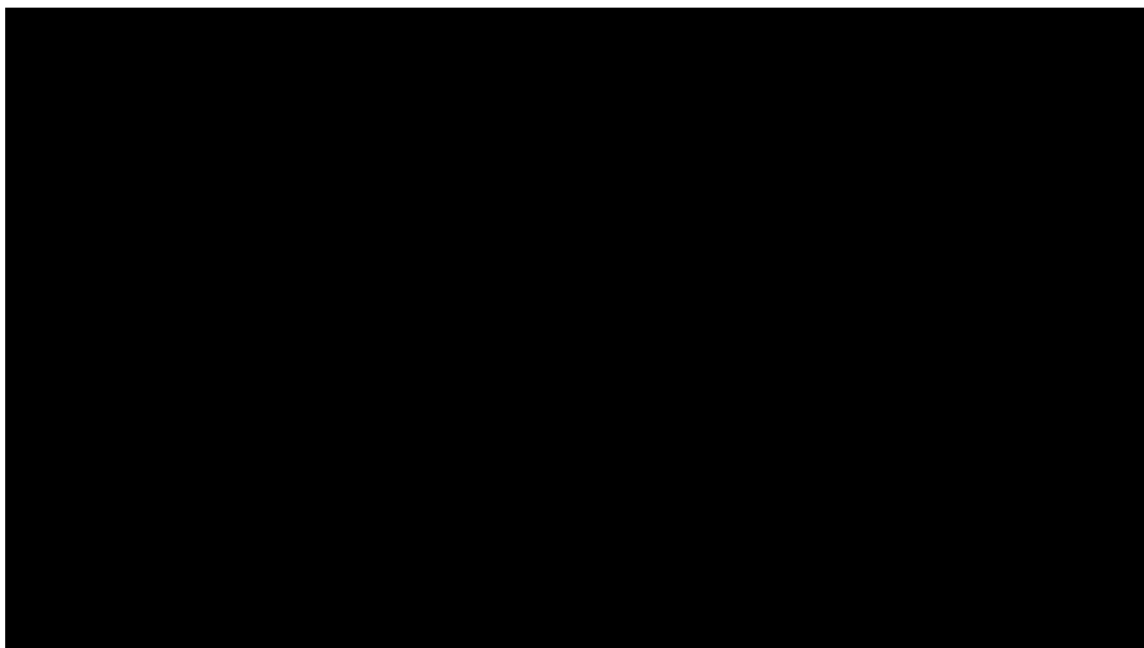
Wykres 8.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla CEM – metoda STC



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
Przerwaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

W oparciu o wartości kryterium DIC modele, które odznaczają się najlepszym dopasowaniem do danych to modele wielomianowe o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -1, p_3 = -0,5$. Jednakże krzywe te ulegają stabilizacji, więc nie są klinicznie uzasadnione. Spośród analizowanych krzywych za wiarygodne z klinicznego punktu widzenia uznano modele Weibulla, log-normalny oraz log-logistyczny. Spośród wymienionych trzech modeli, model log-normalny uzyskał najniższą wartość kryterium DIC, więc przyjęto, że najodpowiedniejszym rozkładem dla krzywej PFS w ramieniu CEM będzie rozkład log-normalny. Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparametryzowania krzywej PFS dla CEM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Wykres 9.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla BAT



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
 Przerwaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

Najniższą wartość kryterium DIC uzyskano dla modelu Gompertza. Jednakże krzywa ta ulega stabilizacji od 84. miesiąca, więc nie jest klinicznie uzasadniona. Spośród krzywych wiarygodnych z klinicznego punktu widzenia najniższą wartość kryterium DIC uzyskano dla modelu log-normalnego. W konsekwencji w analizie podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną, natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz OS_2) testowano model wielomianowy o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -0,5$ (drugie najlepsze dopasowanie spośród krzywych malejących). Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparametryzowania krzywej PFS dla BAT przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania Jarkowski 2016 – OS

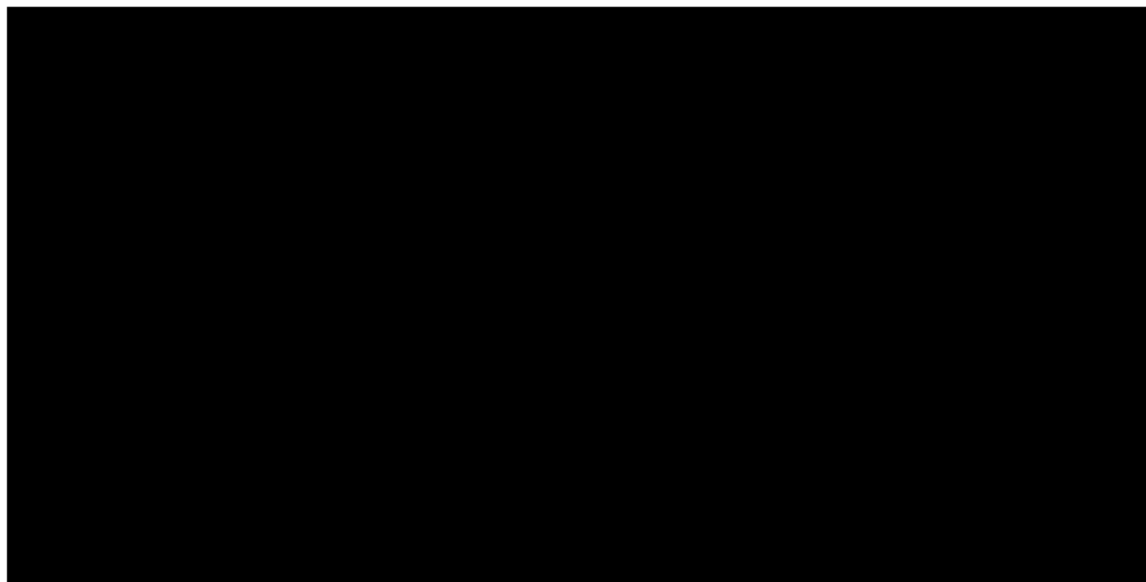
Model	Kryterium DIC		Kryterium AIC		Ocena
	Wartość	Przedział ufności	Wartość	Przedział ufności	
Model Gompertza
Model log-normalny
Model wielomianowy
Model Weibull
Model log-logistyczny
Model logitowy

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

3.2.2.2. Przeżycie wolne od progresji

Na poniższym wykresie przedstawiono parametryczne krzywe PFS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla chemioterapii opartej na platynach z badania Jarkowski 2016 (Wykres 10).

Wykres 10.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla BAT



Trial data – krzywa Kaplana-Meiera
 Przerwaną linią zaznaczono przedziały ufności dla krzywych.

Najniższą wartość kryterium DIC uzyskano dla modelu Weibulla. Model ten jest również adekwatny z klinicznego punktu widzenia (ekstrapolowana krzywa maleje z czasem), zatem dla krzywej PFS w ramieniu BAT przyjęto rozkład Weibulla. W analizie wrażliwości (scenariusz PFS_2) uwzględniono

krzywą log-logistyczną, która również cechuje się wiarygodnym klinicznie dopasowaniem oraz jest trzecia w kolejności pod względem wartości kryterium DIC. Pominięto przy tym krzywą Gomperta (drugie w kolejności dopasowanie względem DIC), gdyż ma ona niemal identyczny przebieg jak krzywa Weibulla. Szczegóły oceny poszczególnych typów krzywych użytych do sparametryzowania krzywej PFS dla BAT przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

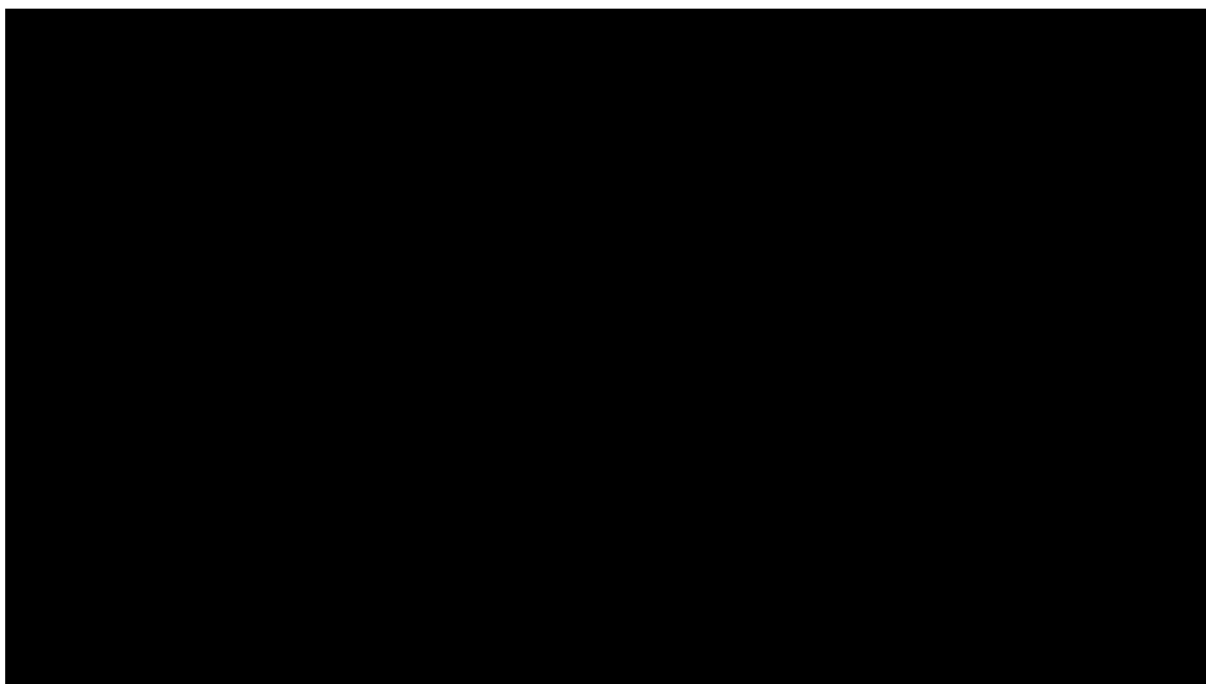
Tabela 12.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania Jarkowski 2016 – PFS

Model	Kryterium DIC		Kryterium AIC		Kryterium BIC
	Wartość	Kolejność	Wartość	Kolejność	
Log-logistyczna	1	3	1	3	1
Weibull	2	2	2	2	2
Gompert	3	1	3	1	3
Log-normal	4	4	4	4	4
Log-logistyczna	5	5	5	5	5
Weibull	6	6	6	6	6
Gompert	7	7	7	7	7
Log-normal	8	8	8	8	8
Log-logistyczna	9	9	9	9	9
Weibull	10	10	10	10	10
Gompert	11	11	11	11	11
Log-normal	12	12	12	12	12
Log-logistyczna	13	13	13	13	13
Weibull	14	14	14	14	14
Gompert	15	15	15	15	15
Log-normal	16	16	16	16	16
Log-logistyczna	17	17	17	17	17
Weibull	18	18	18	18	18
Gompert	19	19	19	19	19
Log-normal	20	20	20	20	20

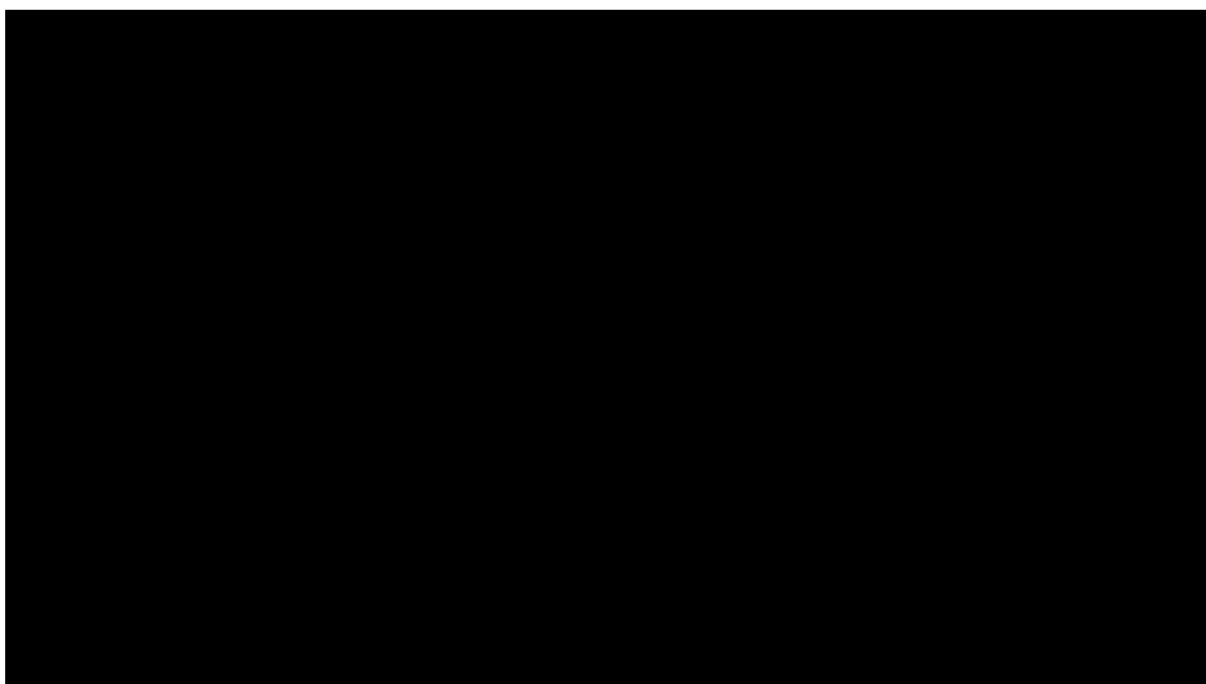
3.2.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych PFS i OS oraz testowane warianty w ramach analizy wrażliwości (Tabela 13).

Wykres 11.
PFS – krzywe przyjęte w analizie



Wykres 12.
OS – krzywe przyjęte w analizie



Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29] jedynie [redacted] pacjentów stosujących BAT jest leczonych chemioterapią, a pozostali pacjenci terapią paliatywną, podczas gdy efektywność terapii BAT w

niniejszej analizie modelowano w oparciu o dane dla pacjentów leczonych chemioterapią. Zgodnie z opinią ekspertów rzeczywiste efekty terapeutyczne obserwowane w Polsce w docelowej grupie chorych będą niższe niż wyniki ekstrapolacji przeprowadzonej na podstawie publikacji Jarkowski 2016 (Tabela 14). Jednocześnie z uwagi na sposób naliczania kosztów BAT przyjęte krzywe PFS i OS nie mają niemal wpływu na całkowite koszty w ramieniu komparatora. W konsekwencji przyjęte dane odnośnie do efektywności terapii są konserwatywne.

Tabela 14.
Efektywność BAT – porównanie wyników ekstrapolacji i opinii ekspertów

Czas od rozpoczęcia leczenia	PFS		OS	
	Ekstrapolacja na podstawie Jarkowski 2016	Opinia ekspertów	Ekstrapolacja na podstawie Jarkowski 2016	Opinia ekspertów
Po 1. roku	■	■	■	■
Po 2 latach	■	■	■	■
Po 5 latach	■	■	■	■

3.3. Śmiertelność naturalna

W modelu uwzględniono dane dot. śmiertelności naturalnej. Prawdopodobieństwa zgonu są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami przeżycia wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla CEM i BAT, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

W celu określenia miesięcznej śmiertelności naturalnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2018 roku [31] (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Śmiertelność naturalna mężczyzn w skali roku

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
0	0,42%	17	0,05%	34	0,16%	51	0,71%	68	3,03%	85	11,19%
1	0,03%	18	0,06%	35	0,17%	52	0,78%	69	3,21%	86	12,03%
2	0,02%	19	0,07%	36	0,18%	53	0,86%	70	3,40%	87	12,92%
3	0,01%	20	0,08%	37	0,20%	54	0,95%	71	3,62%	88	13,87%
4	0,01%	21	0,09%	38	0,22%	55	1,05%	72	3,87%	89	14,90%
5	0,01%	22	0,09%	39	0,24%	56	1,15%	73	4,16%	90	16,02%
6	0,01%	23	0,09%	40	0,27%	57	1,26%	74	4,48%	91	17,23%
7	0,01%	24	0,09%	41	0,29%	58	1,38%	75	4,83%	92	18,50%
8	0,01%	25	0,10%	42	0,32%	59	1,50%	76	5,23%	93	19,85%
9	0,01%	26	0,10%	43	0,34%	60	1,64%	77	5,66%	94	21,26%

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
10	0,01%	27	0,11%	44	0,37%	61	1,78%	78	6,14%	95	22,75%
11	0,01%	28	0,11%	45	0,41%	62	1,94%	79	6,69%	96	24,30%
12	0,01%	29	0,12%	46	0,45%	63	2,11%	80	7,31%	97	25,92%
13	0,02%	30	0,13%	47	0,49%	64	2,29%	81	8,00%	98	27,61%
14	0,02%	31	0,13%	48	0,54%	65	2,48%	82	8,75%	99	29,37%
15	0,03%	32	0,14%	49	0,59%	66	2,66%	83	9,55%	100	31,19%
16	0,04%	33	0,15%	50	0,65%	67	2,85%	84	10,36%		

Tabela 16.
Śmiertelność naturalna kobiet w skali roku

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
0	0,35%	17	0,02%	34	0,05%	51	0,26%	68	1,37%	85	8,34%
1	0,02%	18	0,03%	35	0,05%	52	0,29%	69	1,49%	86	9,24%
2	0,02%	19	0,03%	36	0,06%	53	0,32%	70	1,63%	87	10,16%
3	0,01%	20	0,03%	37	0,06%	54	0,36%	71	1,78%	88	11,15%
4	0,01%	21	0,03%	38	0,07%	55	0,41%	72	1,94%	89	12,23%
5	0,01%	22	0,03%	39	0,08%	56	0,46%	73	2,12%	90	13,43%
6	0,01%	23	0,02%	40	0,08%	57	0,51%	74	2,31%	91	14,75%
7	0,01%	24	0,02%	41	0,09%	58	0,58%	75	2,53%	92	16,16%
8	0,01%	25	0,03%	42	0,10%	59	0,64%	76	2,78%	93	17,66%
9	0,01%	26	0,03%	43	0,11%	60	0,70%	77	3,07%	94	19,25%
10	0,01%	27	0,03%	44	0,13%	61	0,77%	78	3,42%	95	20,93%
11	0,01%	28	0,03%	45	0,14%	62	0,83%	79	3,85%	96	22,71%
12	0,01%	29	0,03%	46	0,16%	63	0,89%	80	4,38%	97	24,57%
13	0,01%	30	0,03%	47	0,18%	64	0,97%	81	5,02%	98	26,52%
14	0,02%	31	0,04%	48	0,20%	65	1,05%	82	5,77%	99	28,55%
15	0,02%	32	0,04%	49	0,22%	66	1,14%	83	6,60%	100	30,66%
16	0,02%	33	0,04%	50	0,24%	67	1,25%	84	7,46%		

3.4. Bezpieczeństwo

W modelu ekonomicznym uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii CEM zaczerpnięto z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423. W badaniu Jarkowski 2016, głównym źródle danych o skuteczności terapii BAT w niniejszej analizie, nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa terapii. Danych o bezpieczeństwie nie raportowano również w pozostałych badaniach dla BAT włączonych do analizy klinicznej. W

konsekwencji dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania BAT zaczerpnięto z badania Vermorken 2013 [10] dla terapii CIS ± 5-FU stosowanej w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Zastosowane podejście jest zgodne z założeniami analizy dla CEM ocenianej przez NICE [26]. Badanie Vermorken 2013 zostało uwzględnione w analizie ze względu na podobny poziom zaawansowania choroby u chorych w badaniu w porównaniu do populacji docelowej niniejszej analizy oraz ze względu na najwyższą liczebność włączonej populacji spośród zidentyfikowanych badań.

W analizie uwzględniono tylko zdarzenia występujące u przynajmniej 5% pacjentów leczonych CEM lub chemioterapią systemową. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń zamieszczono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu CEM lub leczonych chemioterapią systemową

Zdarzenie niepożądane	CEM			BAT
	R2810-ONC-1423	EMPOWER CSCC-1	Łącznie	
Zakażenia skóry	7,7%	1,6%	1,7%	0,0%
Hiperkalcemia	7,7%	1,6%	1,8%	0,0%
Hipokaliemia	–	1,0%	1,0%	7,1%
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	–	–	0,0%	8,6%
Neutropenia	–	–	0,0%	32,6%
Anemia	–	4,2%	4,2%	14,5%
Trombocytopenia	–	–	0,0%	7,7%
Gorączka neutropeniczna	–	–	0,0%	5,2%

Dla terapii CEM częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniono spójnie z założeniami dot. efektywności klinicznej (por. rozdz. 3.2). W konsekwencji w ramach analizy podstawowej w ramieniu CEM uwzględniono dane z badania EMPOWER-CSCC-1, natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz PHASE_I&II) skumulowane dane z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER CSCC-1. Z uwagi na znikome koszty i wpływ na jakość życia pacjentów dla uwzględnionych AE przyjęte podejście nie ma wpływu na wyniki analizy.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29] ■■■■ pacjentów z populacji docelowej stosuje leczenie systemowe w ramach terapii BAT, co oznacza, że jedynie w tej grupie pacjentów potencjalnie wystąpią zdarzenia niepożądane. W konsekwencji, w analizie dla BAT przyjęto częstości zdarzeń niepożądanych równe ■■■■ odpowiednich wartości z badania Vermorken 2013.

W poniższej tabeli zestawiono częstości przyjęte w analizie (Tabela 18). Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 18.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CEM i BAT – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie niepożądane	CEM		BAT
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zakażenia skóry	1,6%	1,7%	■
Hiperkalcemia	1,6%	1,8%	■
Hipokaliemia	1,0%	1,0%	■
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	0,0%	0,0%	■
Neutropenia	0,0%	0,0%	■
Anemia	4,2%	4,2%	■
Trombocytopenia	0,0%	0,0%	■
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%	■

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia, bez rozróżnienia między zastosowane terapie:

- „przed progresją” – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji lub zgonu,
- „po progresji” – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji do zgonu pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu określono w oparciu o dane pacjenckie (*patient-level data*) z badania EMPOWER-CSCC-1 [4, 5]. Wartości użyteczności zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zostały przekonwertowane na zgodne z kwestionariuszem EQ-5D-3L.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki odnalezionych badań.

Zgodnie z wytycznymi opracowywania analiz HTA [7] w celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.2.2). W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano badanie Shingler 2013 [32] oraz raport NICE TA489 [33], które zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

3.5.1. Dane z badania EMPOWER-CSCC-1

Dane o jakości życia w badaniu EMPOWER-CSCC-1 były zbierane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w następujących punktach czasowych: na początku badania, pierwszego dnia każdego z 9 cykli leczenia, gdy miała miejsce ocena leczenia oraz na końcu badania. Zebrane odpowiedzi zostały przekonwertowane [1] na zgodne z kwestionariuszem EQ-5D-3L za pomocą modeli regresji zaprezentowanych w publikacjach Longworth 2014 [34] oraz McKenzie 2009 [35]. Zastosowano normy brytyjskie. Użyteczności określono dla stanów „przed progresją” oraz „po progresji” dla pacjentów z lacSCC, mcSCC oraz dla obu populacji łącznie.

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badania EMPOWER-CSCC-1

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SE
Mapowanie algorytmem przedstawionym w Longworth 2014		
Wszyscy pacjenci		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■
Pacjenci z lacSCC		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■
Pacjenci z mcSCC		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■
Mapowanie algorytmem przedstawionym w McKenzie 2009		
Wszyscy pacjenci		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■
Pacjenci z lacSCC		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■
Pacjenci z mcSCC		
„Przed progresją”	■	■
„Po progresji”	■	■

SE – błąd standardowy

Algorytm Longworth 2014 cechuje się lepszymi zdolnościami prognostycznymi w porównaniu z algorytmem McKenzie 2009 oraz wyższym podobieństwem w zakresie charakterystyk populacji w porównaniu do populacji docelowej niniejszej analizy. Ponadto, w ramach algorytmu Longworth 2014 przeprowadzono bardziej złożone mapowanie odpowiedzi uzyskanych w ramach kwestionariusza EORTC zamiast najczęściej stosowanego podejścia w tego rodzaju algorytmach, tj. mapowania

poprzez prosty model liniowy. Algorytm Longworth 2014 wykorzystuje wartości uzyskane z kwestionariusza EORTC do predykcji prawdopodobieństwa znalezienia się przez pacjenta w poszczególnych stanach definiowanych przez kwestionariusz EQ-5D, a następnie przypisuje odpowiednie wartości do tych prawdopodobieństw w celu uzyskania parametru użyteczności zgodnej z kwestionariuszem EQ-5D. Algorytm Longowrth 2014 wykorzystano również w analizie ekonomicznej dla CEM ocenianej przez NICE [26].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto zestaw uzyskany na podstawie algorytmu Longworth 2014, natomiast w ramach analizy wrażliwości zestaw użyteczności uzyskany na podstawie algorytmu McKenzie 2009 (scenariusz Util-1). Uwzględniono dane łączne dla populacji z lacSCC i mcSCC.

Tabela 20.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SE
Podstawowy	„Przed progresją”	■	■
	„Po progresji”	■	■
Scenariusz Util-1	„Przed progresją”	■	■
	„Po progresji”	■	■

SE – błąd standardowy

3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń. Spadek wyniku QALY wyznaczono wg poniższego wzoru:

$$\text{spadek QALY} = \% \text{ pacjentów, u których wystąpiło AE} \cdot \text{spadek użyteczności związany z AE} \cdot \text{czas trwania AE w latach.}$$

Założono, że czas trwania wszystkich zdarzeń niepożądanych jest jednakowy i wynosi 30 dni (1 cykl modelu), co jest założeniem zgodnym z założeniami analizy dla CEM ocenianej przez NICE. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie publikacji Nafees 2008 [36], Lloyd 2006 [37], Tolley 2013 [38]. Przyjęte wartości są zgodne z analizą dla CEM ocenianą przez NICE [26].

Tabela 21.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych

■	■	■	■
■	■	■	■

3.5.3. Dane z przeglądu literatury

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań oceniających jakość życia pacjentów z cSCC (por. rozdz. A.2.2). Odnaleziono natomiast badanie oceniające jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (BCC, ang. *Basal Cell Carcinoma*), należącym również do grupy niebarwnikowych nowotworów złośliwych skóry. W badaniu Shingler 2013 [32] metodą *time trade-off* (TTO) przebadano 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Wartości użyteczności określono w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie: (CR, ang. *Complete Response*), częściowa odpowiedź (PR, ang. *Partial Response*), choroba stabilna (SD, ang. *Stable Disease*) oraz progresja choroby (PD, ang. *Progressed Disease*) z uwzględnieniem wielkości zmian guza. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2). Celem uzyskania wartości użyteczności dla stanów określonych w modelu, dokonano przeliczenia wartości raportowanych w publikacji. Użyteczność stanu „przed progresją” wyznaczono jako średnią z użyteczności przypisanych stanom CR, PR oraz SD dla wszystkich wielkości zmian guza, zaś użyteczność stanu „po progresji” jako średnią z użyteczności przypisanych stanom „progresja choroby – mała zmiana (2 cm)” oraz „progresja choroby – duża zmiana (6 cm)”. Uzyskane wartości użyteczności zamieszczono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Shingler 2013

Stan zdrowia	Populacja	Średnia	SE
„Przed progresją”	Zaawansowany BCC	0,837	0,004
„Po progresji”		0,705	0,002

SE – błąd standardowy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również raporty HTA dla wismodegibu stosowanego w populacji pacjentów z BCC: raport złożony do brytyjskiej agencji NICE (NICE TA489) [33] oraz raport oceniany przez AOTMiT [41].

W analizie ocenianej przez NICE wartości użyteczności oceniono za pomocą kwestionariusza SF-36 na podstawie danych z badania ERIVANCE, które następnie przekonwertowano na zgodne z kwestionariuszem EQ-5D. Wartości użyteczności zróżnicowano w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przypisano osobny zestaw użyteczności pacjentom z miejscowo zaawansowanym BCC (laBCC) oraz z przerzutowym BCC (mBCC). Wartości użyteczności przedstawione w raporcie zamieszczono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – NICE TA489

Stan zdrowia	Populacja	Średnia	SE
„Przed progresją”	laBCC	0,839	0,014
„Po progresji”		0,757	0,037
„Przed progresją”	mBCC	0,819	0,017
„Po progresji”		0,639	0,109

SE – błąd standardowy

W ramach analizy dla wismodegibu ocenianej przez AOTMiT wykorzystano dane z badania Shingler 2013 dla pacjentów z BCC w podziale według uzyskanej odpowiedzi oraz wielkości guza, przy czym w celu oszacowania średniej wartości użyteczności dla stanów „przed progresją” i „po progresji” uwzględniono dane z badanie ERIVANCE, tj. badania klinicznego dla wismodegibu. Wartości użyteczności przedstawione w raporcie zamieszczono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT

Stan zdrowia	Populacja	Średnia
„Przed progresją”	laBCC	0,86
„Po progresji”		0,69
„Przed progresją”	mBCC	0,84
„Po progresji”		0,71

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestawy użyteczności przedstawione w analizie dla wismodegibu ocenianej przez AOTMiT. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusze Util-2, Util-3) zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Stan zdrowia	Średnia	Źródło
Scenariusz Util-2	„Przed progresją”	0,86	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (laBCC)
	„Po progresji”	0,69	
Scenariusz Util-3	„Przed progresją”	0,84	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (mBCC)
	„Po progresji”	0,71	

SE – błąd standardowy

3.6. Dawkowanie leków i czas trwania terapii

3.6.1. CEM

3.6.1.1. Dawkowanie

W badaniach dla CEM uwzględnionych w analizie pacjenci stosowali dwa schematy dawkowania:

- w badaniu R2810-ONC-1423:
 - 3 mg/kg masy ciała podawane co 2 tygodnie we wlewie dożylnym (26 pacjentów);
- w badaniu EMPOWER-CSCC-1:
 - 3 mg/kg masy ciała podawane co 2 tygodnie we wlewie dożylnym (pacjenci z grup 1 i 2 w badaniu, łącznie 137 pacjentów),
 - stała dawka 350 mg podawana co 3 tygodnie we wlewie dożylnym (pacjenci z grupy 3 w badaniu, łącznie 56 pacjentów).

Większość pacjentów włączonych do uwzględnionych badań klinicznych dla CEM stosowała zatem dawkę 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Niemniej jednak w raporcie oceny produktu Libtayo® przeprowadzonym przez EMA [42] wskazano, że:

- ekspozycja na lek była porównywalna dla obydwu schematów dawkowania,
- schemat dawkowania 350 mg co 3 tygodnie jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak schemat 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.

W świetle powyższych spostrzeżeń EMA zarejestrowała CEM w schemacie dawkowania 350 mg co 3 tygodnie. W konsekwencji w analizie podstawowej dawkowanie CEM określono zgodnie z ChPL, tj. 350 mg (co odpowiada jednej fiolece preparatu Libtayo®) co 3 tygodnie we wlewie dożylnym [43]. Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej spostrzeżenia dotyczące obydwu sposobów dawkowania CEM uwzględnionych w badaniu EMPOWER-CSCC-1 i zastosowane podejście EMA w tym zakresie, w analizie uwzględniono wyniki badań EMPOWER-CSCC-1 i R2810-ONC-1423 dla wszystkich pacjentów niezależnie od zastosowanego sposobu dawkowania CEM.

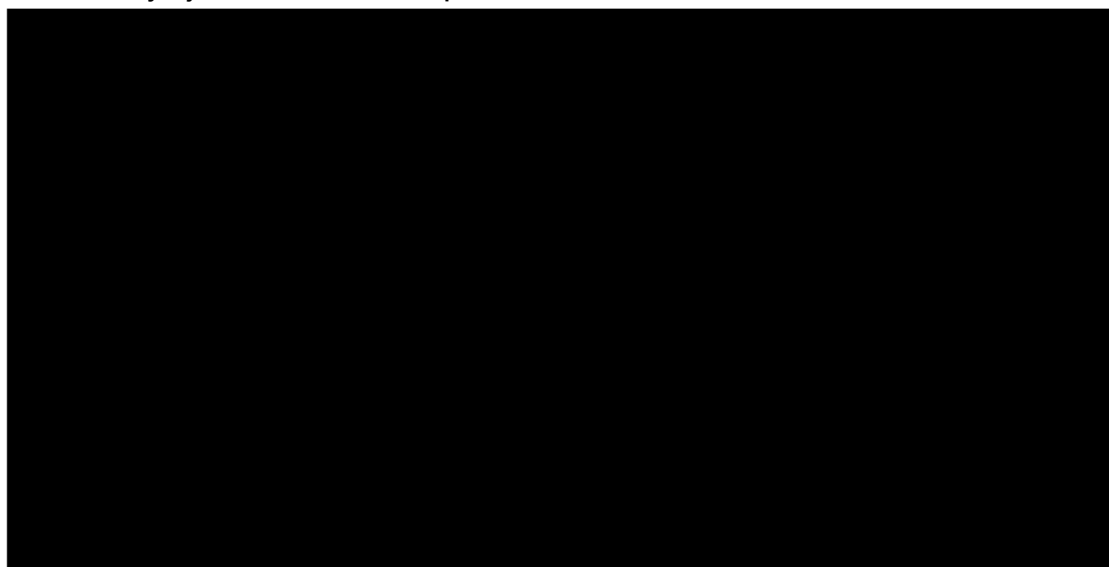
3.6.1.2. Czas trwania terapii

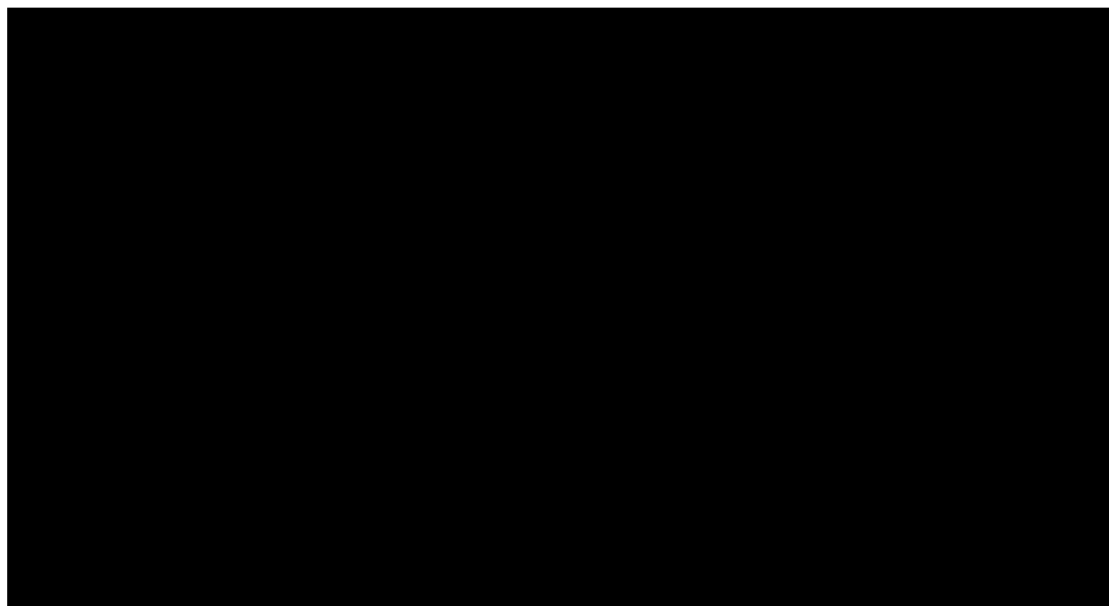
Zgodnie z ChPL dla produktu Libtayo® [43] leczenie CEM można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Ponadto, zgodnie z projektem programu lekowego terapia CEM będzie kontynuowana do momentu wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża lub karmienie piersią,
- nieprzestrzeganie zaleceń programu zapobiegania ciąży zawartego w aktualnej ChPL przez kobiety w wieku rozrodczym i mężczyzn,
- obecność innych przeciwwskazań do zastosowania CEM zawartych w aktualnej ChPL,
- utrzymująca się lub nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria),
- obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów ECOG,
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta,
- rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie,
- brak współpracy pacjenta z lekarzem.

Wyniki badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 wskazują na występowanie różnic między PFS i czasem trwania leczenia (TD, *treatment duration*) wskazujących, że w badaniach tych u wybranych pacjentów leczenie CEM było kontynuowane pomimo wystąpienia progresji choroby (Wykres 13, Wykres 14).

Wykres 13.
Zależność krzywej PFS i czasu trwania terapii – dane z badania EMPOWER-CSCC-1



Wykres 14.**Zależność krzywej PFS i czasu trwania terapii – skumulowane dane z R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1**

W celu określenia czasu trwania terapii CEM w modelu na podstawie danych z przytoczonych badań klinicznych wyznaczono wartość HR dla relacji krzywych PFS i TD. Określenie czasu trwania terapii CEM na podstawie krzywych PFS i TD zaczerpniętych wprost z badań klinicznych wiązałoby się z następującymi ograniczeniami:

- w badaniach przyjęto ograniczenie maksymalnego czasu trwania terapii CEM, wynoszące:
 - 11 miesięcy w badaniu R2810-ONC-1423,
 - 22 miesiące w badaniu EMPOWER-CSCC-1 dla grup 1 i 2 (dawkowanie 3 mg/kg masy ciała),
 - 12,5 miesięcy w badaniu EMPOWER-CSCC-1 dla grupy 3 (dawkowanie 350 mg),
- część pacjentów w badaniach kontynuowała terapię CEM pomimo wystąpienia progresji choroby.

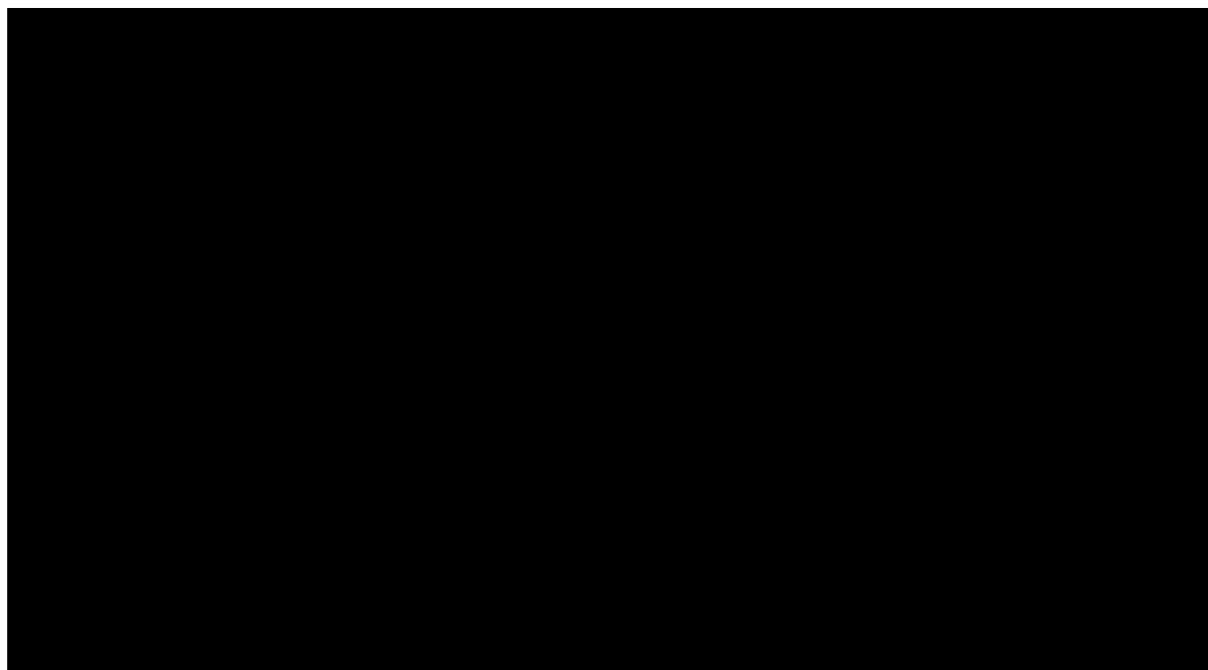
W związku z tym zrezygnowano z tego podejścia na rzecz krzywej TD wyznaczonej za pomocą krzywej PFS oraz współczynnika HR dla relacji krzywych PFS i TD.

Uwzględnienie w badaniach sztucznych punktów przerwania terapii potencjalnie może zaniżać wartość HR dla relacji krzywych PFS i TD. W celu uniknięcia zaniżenia HR i przez to niedoszacowania krzywej TD na potrzeby obliczeń w modelu wartość HR wyznaczono jedynie w oparciu o wyniki badania EMPOWER-CSCC-1. Ponadto uwzględniono okres obserwacji ograniczony do 21 miesięcy, co oznacza, że ograniczenie maksymalnego czasu trwania terapii CEM dla grup 1 i 2 z badania EMPOWER-CSCC-1 nie wpływa na uzyskaną wartość HR. W konsekwencji jedyną grupą pacjentów, dla których dane potencjalnie zaniżają oszacowaną wartość HR, są pacjenci z grupy 3 z badania EMPOWER-CSCC-1. Niemniej jednak jedynie [REDACTED] z tej grupy ukończyło pełny 12,5-miesięczny kurs terapii CEM w badaniu i przerwało leczenie ze względu na osiągnięcie jego maksymalnej długości, co oznacza, że uwzględnienie danych dla grupy 3 z badania

EMPOWER-CSCC ma znikomy wpływ na uzyskaną wartość HR (jedynie u [REDACTED] pacjentów z badania EMPOWER-CSCC-1 nastąpiło „sztuczne” przerwanie terapii CEM w okresie 21 miesięcy obserwacji uwzględnionego na potrzeby wyznaczenia HR).

W badaniu EMPOWER-CSCC-1 dopuszczalne było kontynuowanie terapii CEM po wystąpieniu progresji (jak wskazano w opisie badania), podczas gdy zgodnie z ChPL dla CEM leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby. Kontynuowanie terapii CEM po progresji w ramach proponowanego programu lekowego nie będzie możliwe (zgodnie z kryteriami wyłączenia leczenie jest przerywane w przypadku obecności innych przeciwwskazań do zastosowania CEM zawartych w aktualnej ChPL, a zatem m.in. wystąpienia progresji choroby). W konsekwencji przyjęcie w modelu czasu trwania terapii CEM w oparciu o HR dla krzywej TD względem PFS wyznaczony wprost na podstawie wyników badania EMPOWER-CSCC-1 nie odzwierciedlałoby rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce i prowadziłyby do nieuzasadnionego zawyżenia kosztów CEM. W związku z tym na podstawie indywidualnych danych pacjentów (dane uzyskane od Zamawiającego) przeprowadzono dostosowanie krzywej TD z badania EMPOWER-CSCC-1 w celu uwzględnienia kryteriów proponowanego programu lekowego. W ramach dostosowania dla każdego pacjenta zestawiono długość terapii oraz czas do progresji w badaniu z zachowaniem obserwacji uciętych. W przypadku pacjentów, u których terapia była kontynuowana po progresji choroby, na potrzeby wyznaczenia dostosowanej krzywej TD czas trwania terapii „ucięto” w momencie progresji. Na poniższym wykresie zestawiono krzywą PFS oraz dostosowaną krzywą TD (Wykres 15).

Wykres 15.
Zależność krzywej PFS i czasu trwania terapii – dostosowanie na podstawie danych z badania EMPOWER-CSCC-1



Następnie oszacowano wartość HR dla krzywej PFS względem dostosowanej krzywej TD (Tabela 26).

Tabela 26.
Zależność krzywych PFS i TD – wartość HR

Źródło danych	HR [95% CI]
EMPOWER-CSCC-1	■

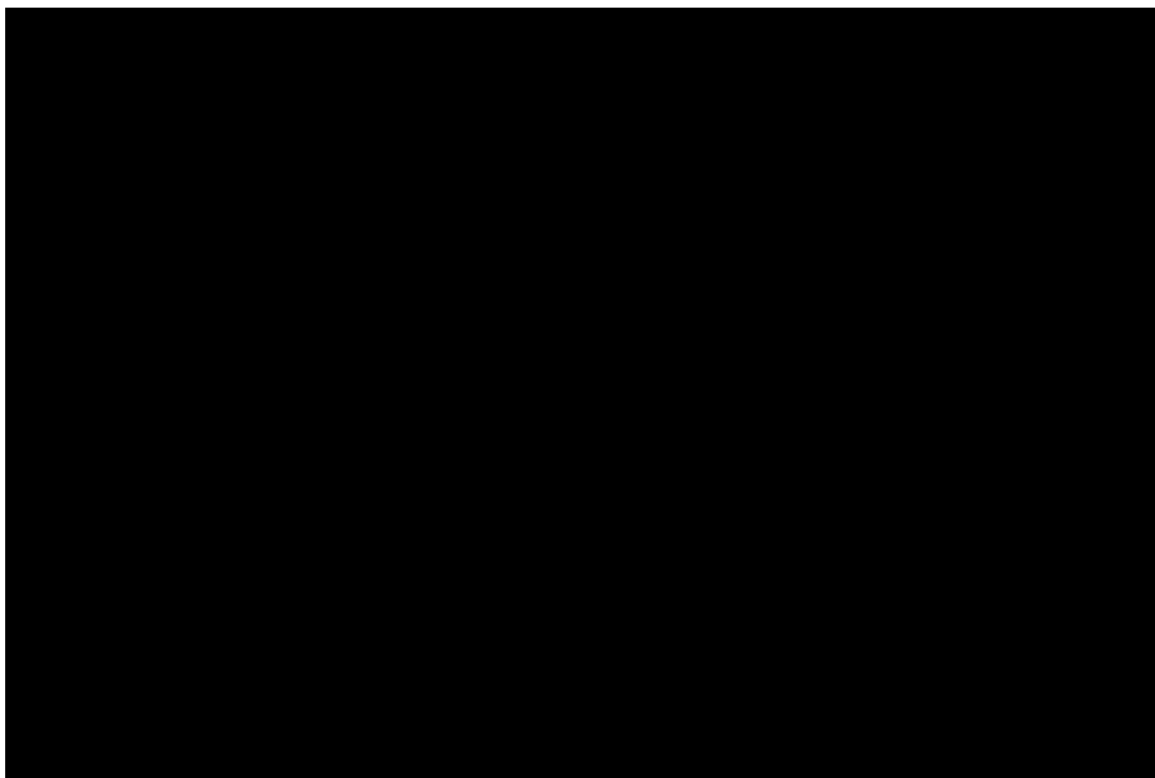
Podsumowując, czas trwania terapii CEM w analizie określono na podstawie krzywej PFS zmodyfikowanej o stosowną wartość HR wyznaczoną na podstawie relacji krzywej PFS i krzywej TD z badania EMPOWER-CSCC-1 dostosowanej do kryteriów proponowanego programu lekowego dla CEM. Niezależnie od wariantu analizy (analiza podstawowa, scenariusz PHASE_I&II) nie uwzględniono danych z badania R2810-ONC-1423. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne wartości współczynnika HR dla PFS względem dostosowanej krzywej TD, biorąc pod uwagę oszacowane granice przedziału ufności dla tego parametru, tj. HR = ■ (wariant TD_HR_1) oraz HR = ■ (wariant TD_HR_2).

Tabela 27.
Wartości współczynnika HR dla PFS vs TD uwzględnione w analizie

Wariant analizy	HR
Podstawowy	■
Scenariusz TD_HR_1	■
Scenariusz TD_HR_2	■

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS i TD przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 16).

Wykres 16.
Krzywe PFS i TD dla CEM – analiza podstawowa – dane przyjęte w analizie



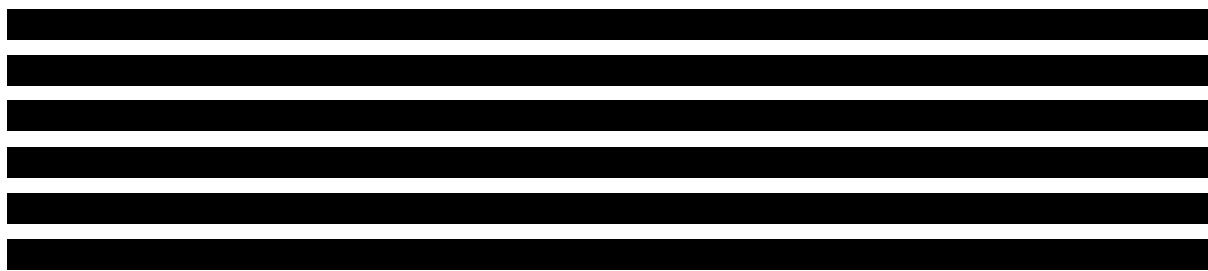
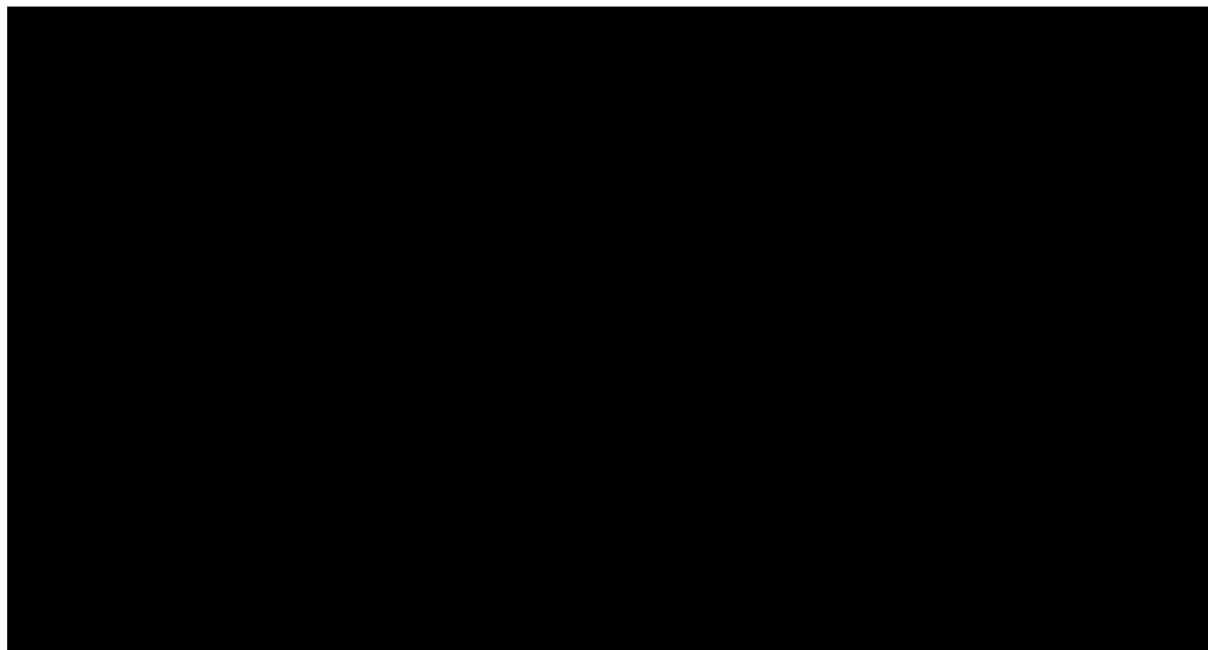
Przeprowadzone dostosowanie krzywej TD z badania EMPOWER-CSCC-1 nie wpływa na zmianę krzywej PFS przyjętej w analizie ze względu na fakt, że uwzględnione skrócenie terapii CEM dotyczy okresu po progresji choroby. Jednocześnie rozważane dostosowanie może mieć wpływ na zmianę krzywej OS w modelu, gdyż nie ma dowodów, że skrócenie czasu trwania terapii CEM nie ma związku z przeżyciem pacjentów. Jednocześnie biorąc pod uwagę, że rozważane skrócenie terapii CEM dotyczy pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby pomimo stosowania terapii, można domniemywać, że stosowane leczenie CEM przestało być skuteczne u tych pacjentów i kontynuowanie go po progresji miało znikomy wpływ na ich przeżycie. W celu przetestowania tego założenia, na podstawie indywidualnych danych pacjentów dostarczonych przez Zamawiającego, skonstruowano dostosowaną krzywą Kaplana-Meiera dla OS przy następujących założeniach w odniesieniu do przeżycia pacjentów, u których „ucięto” czas trwania terapii CEM kontynuowanej po progresji choroby w ramach dostosowania krzywej TD do warunków proponowanego programu lekowego:

1. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono zgon w okresie obserwacji badania, w ramach dostosowanej krzywej OS uwzględniono zgon bez dodatkowych modyfikacji w zakresie momentu jego wystąpienia (w rzeczywistości zgon w przypadku przerwania terapii CEM w momencie progresji mógłby potencjalnie nastąpić szybciej).
2. W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono zgonu w okresie obserwacji, w ramach dostosowanej krzywej OS cenzorowano dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie „ucięcia” czasu trwania terapii (w rzeczywistości istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że pacjenci

tacy pomimo skróconego czasu trwania terapii CEM przeżyliby do końca okresu obserwacji, a zatem przyjęte podejście jest konserwatywne).

Na poniższym wykresie zestawiono oryginalną i dostosowaną krzywą Kaplana-Meiera dla OS, tj. surową krzywą z badania EMPOWER-CSCC-1 oraz krzywą dostosowaną zgodnie z powyższymi kryteriami (Wykres 17).

Wykres 17.
Porównanie dostosowanej krzywej OS z surową krzywą OS z badania EMPOWER-CSCC-1



■ Dodatkowo należy mieć na uwadze, że podejście do szacowania efektywności w analizie jest wysoce konserwatywne (porównanie naiwne CEM vs BAT oraz uwzględnienie efektywności chemioterapii dla BAT), co omówiono szczegółowo w rozdz. 3.2.3.

3.6.1.3. Ograniczenie maksymalnego czasu trwania terapii

W badaniu EMPOWER-CSCC-1 pacjenci przyjmujący dawkę 3 mg/kg m.c. otrzymywali CEM maksymalnie przez 96 tygodni (22 miesiące), a pacjenci przyjmujący CEM w dawce 350 mg przez 54 tygodnie (12,5 miesiąca). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ założenia o ograniczeniu maksymalnego czasu trwania terapii CEM do 22 miesięcy, tj. najdłuższego okresu

leczenia CEM z badania EMPOWER-CSCC-1, z którego zaczerpnięto wyniki w zakresie efektywności ocenianej interwencji w niniejszej analizie (scenariusz Trt_dur_CEM). Stanowi to podejście zgodne z analizą ocenianą przez NICE [26]. W ramach tego wariantu założono, że efekty terapii CEM pomimo jej przerwania utrzymują się do 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia CEM, a następnie ryzyko progresji lub zgonu jest takie jak w ramieniu komparatora (założenie zgodne z analizą ocenianą przez NICE).

3.6.2. BAT

W ramach niniejszej analizy uwzględniono porównanie CEM z BAT dostosowywaną indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumianą jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, **z/bez**
- chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat CIS ± 5-FU).

Dane literaturowe wskazują, iż brak jest preferowanej terapii systemowej dedykowanej leczeniu cSCC. W ujęciu historycznym w ramach terapii systemowej wykorzystano pochodne platyny, pomimo że nie posiadają one wskazania rejestracyjnego do stosowania w cSCC. Podstawą do ich zastosowania u niektórych pacjentów jest przekonanie o wrażliwości nowotworów skórnych na te związki. Nigdy jednak nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny w zaawansowanych stadiach choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono założenia dot. dawkowania leków w ramach terapii CIS ± 5-FU przyjęte w analizie (Tabela 28). Dawkowanie pozostałych leków stosowanych w ramach BAT przedstawiono w rozdziale 3.7.4.

Założenia dotyczące dawkowania leków w terapii CIS ± 5-FU przyjęto na podstawie publikacji Sadek 1990 [44] oraz NHS 2015 [45]. W analizie podstawowej założono, że maksymalny czas trwania chemioterapii wynosi 3 cykle, zgodnie z analizą dla CEM ocenianą przez NICE [26] – takie podejście rekomendował NICE, uznając, że przyjęte przez Wnioskodawcę założenie o 6 cyklach chemioterapii jest nierealistyczne. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający maksymalny czas trwania chemioterapii równy 6 cyklom.

Tabela 28.
Dawkowanie leków w chemioterapii

Substancja	Liczba podań w cyklu	Dawka	Jednostka	Maksymalna liczba cykli	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz Trt dur CHEM)
5-FU	1	1000	mg/m ²	3	6
CIS	1	100	mg/m ²		

Przerywanie leczenia w ramach terapii CIS ± 5-FU określono na podstawie krzywej PFS dla BAT. Takie podejście może nieznacznie zawyżać koszty chemioterapii (ze względu na brak uwzględnienia przerywania z przyczyn innych niż progresja), jednak ze względu na niski koszt chemioterapii w porównaniu do terapii CEM oraz krótki maksymalny czas trwania chemioterapii założenie to ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. Koszt cemiplimabu

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Libtayo® preparat będzie finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

[REDACTED]

[REDACTED] Cenę urzędową oraz hurtową obliczono przy zastosowaniu stawki VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 29). Przyjęto, że finansowanie leczenia pacjentów z populacji docelowej odbywać się będzie w ramach nowej grupy limitowej. Szczegóły zamieszczono w analizie wpływu na budżet [46].

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

[REDACTED]

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

3.7.1.2. Koszty chemioterapii

W ramach niniejszej analizy, zgodnie z opiniami ekspertów, jako chemioterapię opartą na platynach stosowaną w populacji docelowej uwzględniono terapię z zastosowaniem schematu CIS ± 5-FU.

Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że substancje te nie zostały zarejestrowane do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z ich zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności [2]. Niemniej jednak, pomimo braku rejestracji, w leczeniu cSCC są stosowane niektóre leki wskazane w leczeniu nowotworów głowy i szyi, w tym cisplatyna, która jest w tym wskazaniu refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Pomimo, iż 5-FU nie jest refundowany w cSCC w ramach obowiązującego wykazu leków refundowanych, to jednak może on być finansowany w ramach świadczenia JGP: J47 – duże guzy skóry (procedura ICD-9: 99.25; wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego).

W konsekwencji, w analizie przyjęto zerowy koszt 5-FU¹, natomiast koszt CIS określono na podstawie danych NFZ zaczerpniętych z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. [47]. W obliczeniach uwzględniono dane z okresu 01.2019-12.2019 r. W analizie uwzględniono koszty na podstawie danych DGL, gdyż są one najbliższe realnym wydatkom NFZ. Analogiczne podejście odnośnie do sposobu rozliczenia schematów chemioterapii zostało zastosowane i zaakceptowane przez AOTMiT w analizie dla awelumabu [48].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Średni koszt za 1 mg (DGL)	Średni ważony koszt NFZ za mg	
				Obw. MZ [49]	Dane NFZ (DGL)
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	75,98 zł			
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	9,48 zł			
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	44,23 zł			
Cisplatinum Accord	5909990838745	6,57 zł	0,52 zł	0,75 zł	0,52 zł
Cisplatinum Accord	5909990894772	65,77 zł			
Cisplatinum Accord	5909990838769	32,89 zł			

Ze względu na brak finansowania 5-FU w populacji docelowej przyjęto, że substancja ta nie jest finansowana w ramach katalogu chemioterapii, przy czym założono, że będzie ona rozliczana w ramach hospitalizacji pacjenta związanej z podaniem chemioterapii (por. rozdz. 3.7.2).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt schematu CIS ± 5-FU przyjęty w analizie (Tabela 31).

¹ Założono, że koszt 5-FU rozliczany jest w ramach hospitalizacji w ramach grupy JGP J47 *Duże guzy skóry*, por. rozdz. 3.7.2

Tabela 31.
Koszty chemioterapii przyjęte w modelu

Schemat	Substancja	Koszt za mg	Całkowity koszt za mg
CIS ± 5-FU	5-FU	zawiera się w koszcie podania	
	CIS	0,52 zł	0,52 zł

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29] leczenie systemowe stosować będzie [REDACTED] pacjentów korzystających z najlepszej dostępnej terapii. W konsekwencji średni koszt za 1 mg schematu CIS ± 5-FU przypadający na 1 pacjenta z populacji docelowej wyniesie [REDACTED].

W analizie podstawowej przyjęto, że NFZ finansuje ilość CIS równą rzeczywistemu zużyciu przez pacjentów, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano hipotetyczny wariant, w którym uwzględniono *wastage*, tj. przyjęto, że niewykorzystana część fiolek CIS jest utylizowana, a NFZ finansuje zużycie pełnych fiolek leku (scenariusz *Wast*).

3.7.2. Koszty podania leków

Produkt leczniczy Libtayo® podawany jest we wlewie dożylnym. Zgodnie z ChPL leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych. W związku z tym założono, że podanie CEM w ramach proponowanego programu lekowego odbywać się będzie analogicznie do warunków obowiązujących w ramach obecnie istniejących programów lekowych w trybie hospitalizacji, w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Koszt podania CEM przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. [12].

Tabela 32.
Jednostkowy koszt podania CEM

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Podanie chemioterapii może być rozliczane w ramach świadczenia dot. chemioterapii: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* [14], jednak w niniejszej analizie uwzględniono schemat, który zawiera 5-FU niefinansowany w ramach katalogu chemioterapii we wnioskowanym wskazaniu. W konsekwencji założenie podania tej substancji w ramach świadczenia dla chemioterapii byłoby niewłaściwe. Koszt podania chemioterapii określono w oparciu o katalog Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach grupy J47 *Duże guzy skóry* [13]. Podobne podejście przyjęto w analizie dla awelumabu stosowanego we wskazaniu leczenie raka z komórek Merkla [48], w której również stosowane w praktyce klinicznej substancje nie były finansowane w ramach

chemioterapii. Koszt hospitalizacji w ramach grupy J47 określono na podstawie danych raportowanych przez NFZ za 2018 rok [13] (Tabela 33).

Tabela 33.
Jednostkowy koszt podania chemioterapii

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
J47 Duże guzy skóry	2 309,11 zł

Zgodnie z opinią ekspertów leczenie systemowe stosować będzie [REDAKT] pacjentów w ramieniu BAT. W konsekwencji średni koszt za podanie schematu CIS ± 5-FU przypadający na 1 pacjenta z populacji docelowej w ramieniu BAT wyniesie [REDAKT].

3.7.3. Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii

3.7.3.1. Cemiplimab

Terapia CEM finansowana będzie w ramach programu lekowego, zatem monitorowanie terapii będzie rozliczane zgodnie z przyjętym ryczałtem za diagnostykę ogłoszonym w stosownym zarządzeniu NFZ. W chwili obecnej brak jest programów lekowych dedykowanych wnioskowanemu wskazaniu. Istnieje jednak program lekowy dla zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry (B.88 *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem*), które jest wskazaniem zbliżonym do wnioskowanego. Zakres i częstotliwość badań diagnostycznych wykonywanych w ramach tego programu są zbliżone do schematu monitorowania w proponowanym programie lekowym dla CEM. W konsekwencji zasadne jest przyjęcie kosztu monitorowania w programie lekowym dla CEM na podstawie programu lekowego dla wismodegibu.

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. [12].

Podobnie przyjęto, że kwalifikacja do programu lekowego dla CEM będzie rozliczana analogicznie jak w przypadku wismodegibu i koszt kwalifikacji w obydwu programach będzie jednakowy.

Koszty monitorowania i kwalifikacji przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym dla wismodegibu

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem	2 354,64	1,00 zł	2 354,64 zł	196,22 zł
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności ^a	338,00	1,00 zł	338,00 zł	–

3.7.3.2. BAT

Koszty monitorowania terapii BAT określono w zależności od stosowanej terapii w podziale na następujące grupy zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29]:

- pacjenci stosujący chemioterapię (schemat CIS ± 5-FU) – ■■■■ pacjentów,
- pacjenci stosujący terapię paliatywną – ■■■■ pacjentów.

W przypadku pacjentów stosujących chemioterapię przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (na podstawie Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. [14]). Zgodnie z zarządzeniem ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

Tabela 35.
Koszty monitorowania – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,00 zł	270,40 zł	1 622,40 zł	135,20 zł

W przypadku pacjentów stosujących jedynie terapię paliatywną monitorowanie określono w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dla raka skóry [50]. Zgodnie z zaleceniami w przypadku raka kolczystokomórkowego zaawansowanego regionalnie lub w stadium rozsiewu powinno się przeprowadzać badanie dermatologiczne i dermatoskopowe skóry całego ciała co 1–3 miesiące przez pierwszy rok, co 2–4 miesiące w drugim roku, co 4–6 miesięcy w trzecim roku, a następnie co 6–12 miesięcy do końca życia. Biorąc pod uwagę średnie przeżycie w modelu dla komparatora, wynoszące 3,5 roku, w celu określenia średniej rocznej liczby wizyt dermatologicznych uśredniono zalecane liczby wizyt dla pierwszych 3 lat (Tabela 36).

Tabela 36.
Średnia liczba wizyt dermatologicznych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym / przerzutowym cSCC – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Rok	Zalecana częstość wizyt	Średnia roczna liczba wizyt
Rok 1	Co 1-3 miesiące	6,0
Rok 2	Co 2-4 miesiące	4,0
Rok 3	Co 4-6 miesięcy	2,4
Średnia		4,1

Oszacowana średnia roczna liczba wizyt wyniesie 4 w ciągu roku. Podobne założenie przyjęto w analizie dla wismodegibu stosowanego w podstawnokomórkowym raku skóry ocenianej przez AOTMiT [41] w oparciu o opinię eksperta klinicznego.

Koszt wizyty dermatologicznej związanej z monitorowaniem terapii określono w oparciu o Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [51] oraz dane z Informatora o umowach NFZ [52]. Wycenę punktu oszacowano jako średnią wartość punktu dla produktu kontraktowanego: *świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii* z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów. W związku z koniecznością przeprowadzenia badania dermatoskopowego założono, że wizyta rozliczana będzie w ramach świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty monitorowania – terapia paliatywna

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	71	0,94 zł	66,76 zł	267,05 zł	22,25 zł

3.7.4. Koszty terapii paliatywnej

Koszty terapii paliatywnej określono w oparciu o dane o zużyciu zasobów uzyskane na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki ankiety w zakresie rodzaju terapii paliatywnej stosowanej w ramach BAT u pacjentów z cSCC (Tabela 38).

Tabela 38.
Odsetek pacjentów stosujących leczenie paliatywne w ramach BAT

Świadczenie	Leczenie systemowe + leczenie paliatywne	Leczenie paliatywne	Średnia ^a
Paliatywna operacja	■	■	■
Paliatywna radioterapia	■	■	■
Opatrunki	■	■	■
Leczenie przeciwbólowe	■	■	■
Leki przeciwwymiotne	■	■	■
Kortykosteroidy	■	■	■

Ponadto, zgodnie z opinią ekspertów, również w przypadku stosowania CEM pacjenci stosować będą leczenie paliatywne.

W analizie założono, że odsetek pacjentów, u których wykonywane są poszczególne świadczenia w ramach leczenia paliatywnego (bez równoczesnego stosowania leczenia systemowego), jest jednakowy niezależnie od stosowania CEM.

3.7.4.1. Koszty paliatywnej operacji

W analizie przyjęto, że przeprowadzenie operacji paliatywnej rozliczane będzie w ramach grupy JGP *J32 Duże zabiegi skórne*. Koszt świadczenia określono na podstawie danych raportowanych przez NFZ w ramach Statystyk JGP [13] za 2018 rok (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt operacji paliatywnej

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
J32 Duże zabiegi skórne	3 299,37 zł

3.7.4.2. Koszty radioterapii paliatywnej

Koszty całego cyklu leczenia radioterapii paliatywnej określono na podstawie zarządzenia Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. [16] (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt radioterapii paliatywnej

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Teleradioterapia paliatywna	2 812	1,00 zł	2 812,00 zł

W ramach świadczenia *Teleradioterapia paliatywna* możliwe jest kilkukrotne skorzystanie z zabiegu. W analizie założono, że jedno świadczenie rozliczane będzie w okresie 1 roku (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt radioterapii paliatywnej – dane przyjęte w analizie

Świadczenie	Roczny koszt NFZ	Zużycie miesięczne	Miesięczny koszt NFZ
Teleradioterapia paliatywna	2 812,00 zł	0,083 ^a	234,33 zł

a) 1/12

3.7.4.3. Koszty opatrunków

Cenę 1 opatrunku sterylnego wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, na podstawie załącznika A3 obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. [49], jako średnią cenę za 1 opatrunek ważoną liczbą sprzedanych jednostek (opatrunków) w okresie 01.2019-09.2019 r. zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro [18] (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty opatrunków

Wyrób	Koszt za opatrunek	
	NFZ	NFZ + pacjent
Opatrunki	17,63 zł	27,31 zł

Ze względu na brak danych dotyczących rzeczywistego zużycia opatrunków przypadającego na jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w Polsce wykorzystano dane z analizy dla CEM ocenianej przez NICE [26]. W modelu tym uwzględniono dane uzyskane od ekspertów klinicznych, tj. przyjęto zużycie 10 opatrunków miesięcznie w stanie przed progresją oraz 12 opatrunków miesięcznie w stanie progresji. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz Cost_Wounds) uwzględniono dane z analizy dla wismodegibu ocenianej przez AOTMiT [41], w której przyjęto, że jeden pacjent zużywa dziennie 2 opatrunki, co przekłada się na zużycie 61 opatrunków miesięcznie. Szczegóły przyjętych założeń zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty opatrunków – dane uwzględnione w analizie

Wariant	Zużycie	Koszt miesięczny	
		NFZ	NFZ + pacjent
Analiza podstawowa	Przed progresją: 10 opatrunków / miesiąc	176,28 zł	273,13 zł
	Po progresji: 12 opatrunków / miesiąc	211,53 zł	327,76 zł
Analiza wrażliwości	61 opatrunków / miesiąc	1 075,30 zł	1 666,12 zł

3.7.4.4. Koszty leków przeciwbólowych

W celu oszacowania kosztów leków przeciwbólowych wykorzystano dane z analizy dla wismodegibu ocenianej przez AOTMiT [41]. Przyjęto następujące dawkowanie leków przeciwbólowych:

- paracetamol – 4 x 1 g, postać doustna,
- ketoprofen – 2 x 100 mg, postać doustna.

Koszt ketoprofenu określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. [49] oraz danych o wielkości sprzedaży zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro [18]. Cenę leku wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, jako średnią cenę za 1 DDD substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (DDD) w okresie 01.2019-09.2019 r. (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty ketoprofenu

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [DDD] 01.2019-09.2019	Odpłatność NFZ za 100 mg	Odpłatność pacjenta za 100 mg	Odpłatność NFZ + pacjent za 100 mg
Bi-Profenid	5909990412112	10,21 zł	2 491 880	0,17 zł	0,25 zł	0,42 zł
Febrofen	5909990413317	13,61 zł	942 160	0,17 zł	0,28 zł	0,45 zł
Ketonal DUO	5909990064694	15,32 zł	3 810 030	0,17 zł	0,31 zł	0,48 zł
Ketonal forte	5909990046485	10,21 zł	23 329 712	0,17 zł	0,32 zł	0,49 zł
Ketoprofen-SF	5909990794553	6,81 zł	22 067	0,17 zł	0,23 zł	0,40 zł
Profenid	5909990760718	10,21 zł	405 880	0,17 zł	0,22 zł	0,39 zł
Refastin	5909990675593	10,21 zł	1 327 620	0,17 zł	0,31 zł	0,48 zł
Średnia				0,17 zł	0,31 zł	0,48 zł

Paracetamol nie jest refundowany przez NFZ, zatem koszt jego stosowania, w całości ponoszony przez pacjenta określono na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna [19] (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty paracetamolu

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Cena za opak.	Cena za 1000 mg
Acenol	300 mg	20 tabl.	5,92 zł	0,99 zł
Acenol forte	500 mg	20 tabl.	4,51 zł	0,45 zł
Apap	500 mg	100 tabl.	35,97 zł	0,72 zł
Apap	500 mg	12 tabl.	7,99 zł	1,33 zł
Apap	500 mg	24 tabl.	11,84 zł	0,99 zł
Apap	500 mg	50 tabl.	20,96 zł	0,84 zł
Apap	500 mg	6 tabl.	4,89 zł	1,63 zł
APAP Caps	500 mg	10 kaps.	10,92 zł	2,18 zł
Codipar	500 mg	12 tabl.	4,40 zł	0,73 zł
Codipar	500 mg	24 tabl.	6,56 zł	0,55 zł
Codipar	500 mg	50 tabl.	10,30 zł	0,41 zł
Efferalgan	500 mg	16 tabl.	10,06 zł	1,26 zł
Efferalgan Forte	1 g	8 tabl.	10,20 zł	1,28 zł
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	500 mg	10 tabl.	3,00 zł	0,60 zł
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	500 mg	20 tabl.	3,95 zł	0,40 zł
Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	500 mg	50 tabl.	8,40 zł	0,34 zł
Panadol	500 mg	12 tabl.	5,71 zł	0,95 zł
Panadol	500 mg	48 tabl.	13,89 zł	0,58 zł
Paracetamol Accord	500 mg	100 tabl.	8,10 zł	0,16 zł

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Cena za opak.	Cena za 1000 mg
Paracetamol Accord	500 mg	50 tabl.	4,05 zł	0,16 zł
Paracetamol Aflofarm	500 mg	10 tabl.	3,37 zł	0,67 zł
Paracetamol Aflofarm	500 mg	20 tabl.	4,01 zł	0,40 zł
Paracetamol APTEO MED	500 mg	10 tabl.	2,25 zł	0,45 zł
Paracetamol APTEO MED	500 mg	20 tabl.	3,65 zł	0,37 zł
Paracetamol APTEO MED	500 mg	50 tabl.	7,17 zł	0,29 zł
Paracetamol Aurovitas	500 mg	10 tabl.	1,81 zł	0,36 zł
Paracetamol Biofarm	500 mg	10 tabl.	2,95 zł	0,59 zł
Paracetamol Biofarm	500 mg	20 tabl.	3,50 zł	0,35 zł
Paracetamol Biofarm	500 mg	50 tabl.	6,60 zł	0,26 zł
Paracetamol Biofarm	500 mg	6 tabl.	2,20 zł	0,73 zł
Paracetamol Biofarm	1 g	10 tabl.	5,39 zł	0,54 zł
Paracetamol DOZ	500 mg	20 tabl.	5,38 zł	0,54 zł
Paracetamol DOZ	500 mg	60 tabl.	13,30 zł	0,44 zł
Paracetamol Filofarm	500 mg	20 tabl.	3,90 zł	0,39 zł
Paracetamol Hasco	500 mg	15 tabl.	4,10 zł	0,55 zł
Paracetamol Hasco	500 mg	30 tabl.	8,40 zł	0,56 zł
Paracetamol Teva	500 mg	12 tabl.	3,51 zł	0,59 zł
Paramax Rapid	500 mg	10 tabl.	9,70 zł	1,94 zł
Paramax Rapid	500 mg	100 tabl.	17,59 zł	0,35 zł
Średnia				0,69 zł

W poniższej tabeli zestawiono całkowity koszt stosowania leków przeciwbólowych przyjęty w niniejszej analizie (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty leków przeciwbólowych przyjęte w analizie

Substancja	Dawka	Dzienny koszt NFZ		Miesięczny koszt NFZ	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Ketoprofen	200 mg	0,34 zł	0,96 zł	10,35 zł	29,17 zł
Paracetamol	4 g	0,00 zł	2,76 zł	0,00 zł	84,00 zł
Suma		0,17 zł	1,86 zł	5,18 zł	56,58 zł

3.7.4.5. Koszty leków przeciwwymiotnych i kortykosteroidów

W analizie założono, że leki przeciwwymiotne i kortykosteroidy stosowane są u pacjentów w okresie podawania chemioterapii, a ich koszt rozliczany jest w ramach hospitalizacji związanej z podaniem

chemioterapii (por. rozdz. 3.7.1.2). Przyjęte podejście potencjalnie zaniża koszty stosowania komparatora, co oznacza, że stanowi założenie konserwatywne.

3.7.5. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym. W modelu jest on naliczany przez jeden cykl (miesięczny) w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny *osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* [20] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [52]. Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia bazowego (tj. *osobodzień w hospicjum domowym*, w odniesieniu do którego zostały ustalone taryfy pozostałych świadczeń, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt) w 2019 r., na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 47).

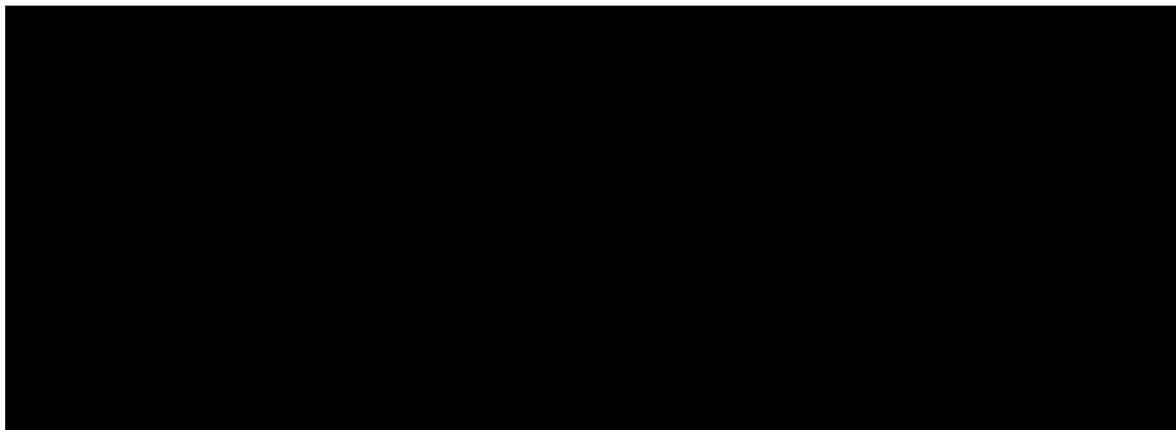
Tabela 47.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia	Miesięczny koszt NFZ
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1	55,35 zł	337,61 zł	10 268,82 zł

3.7.6. Koszty leków stosowanych w kolejnej linii

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29] ■■■■ pacjentów stosujących leczenie systemowe w ramach BAT w terapii cSCC w populacji docelowej w kolejnej linii po progresji choroby stosować będzie leczenie paliatywne, natomiast pozostałe ■■■■ pacjentów zastosuje kolejną linię leczenia systemowego (zgodnie z opinią ekspertów 5-FU lub metotreksat). Biorąc pod uwagę, że jedynie ■■■■ pacjentów z populacji docelowej zastosuje leczenie systemowe w 1. linii BAT, leczenie systemowe w kolejnej linii zastosuje zaledwie ■■■■ pacjentów. Szczegóły przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat postępowania w kolejnej linii terapii BAT – opinia ekspertów



Biorąc pod uwagę, że odsetek pacjentów stosujących leczenie systemowe w kolejnej linii BAT jest znikomy, w analizie kosztów założono konserwatywnie, że po progresji w ramach BAT wszyscy pacjenci stosować będą jedynie terapię paliatywną.

W przypadku zastosowania CEM w populacji docelowej, w kolejnej linii po progresji, zgodnie z opinią ekspertów [29], [redacted] pacjentów zastosuje leczenie systemowe, natomiast pozostali pacjenci jedynie leczenie paliatywne. Założono, że w ramach leczenia systemowego pacjenci stosować będą schemat CIS ± 5-FU. Oznacza to, że przyjęto, iż finansowanie CEM spowoduje przesunięcie obecnie stosowanych schematów BAT do kolejnej linii leczenia po CEM.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte założenia odnośnie do leczenia w kolejnej linii terapii (Tabela 48).

Tabela 48.
Leczenie w kolejnej linii terapii – dane przyjęte w analizie

Rodzaj leczenia w kolejnej linii	Po CEM	Po BAT
Leczenie systemowe + leczenie paliatywne	[redacted]	[redacted]
Leczenie paliatywne	[redacted]	[redacted]

Koszty schematu CIS ± 5-FU w kolejnej linii będą takie jak w przypadku stosowania w pierwszej linii leczenia w populacji docelowej (por. rozdz. 3.7.1.2, 3.7.2). Średni miesięczny koszt terapii systemowej w kolejnej linii przypadający na 1 pacjenta z populacji docelowej w ramieniu CEM wynosi 58,21 zł.

3.7.7. Koszty leczenia AE

W ramach analizy uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. (por. rozdz. 3.4):

- zakażenia skóry,

- anemia,
- neutropenia,
- gorączka neutropeniczna,
- trombocytopenia,
- zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,
- hiperkalcemia,
- hipokaliemia.

Dane dotyczące częstości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4. Przyjęto, że ich leczenie (poza leczeniem zaburzeń normalnego rozwoju fizjologicznego) wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2018 [13]). Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Zakażenia skóry

Koszt leczenia zakażenia skóry oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP J46 – *Duże choroby infekcyjne skóry*.

Tabela 49.
Koszt leczenia zakażenia skóry

Nazwa świadczenia	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
J46 – Duże choroby infekcyjne skóry	2 222,47 zł

Anemia, neutropenia, trombocytopenia

Koszty leczenia anemii, neutropenii oraz trombocytopenii przyjęto jako średnią wartość wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu krwiotwórczego. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii, neutropenii i trombocytopenii wyniósł 2 094,84 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt leczenia anemii, neutropenii i trombocytopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	12 885	5 043,10 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 357	1 595,41 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 176	562,29 zł
Średni koszt leczenia anemii, neutropenii i trombocytopenii		2 094,84 zł

Gorączka neutropeniczna

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią z wycen hospitalizacji określonych dla dwóch grup chorób układu krwiotwórczego. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia gorączki neutropenicznej wyniósł 1 497,13 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	931	2 214,84 zł
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	3 579	1 403,78 zł
Koszt		1 497,13 zł

Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej lub zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP C57 - *Inne choroby gardła, uszu i nosa*.

Tabela 52.
Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej lub zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 003,30 zł

Hipokaliemia, hiperkalcemia

Koszt leczenia hipokaliemii i hiperkalcemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K26 - *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*.

Tabela 53.
Koszt leczenia hipokaliemii i hiperkalcemii

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 688,95 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 54) zestawiono koszty zdarzeń niepożądanych przyjęte w niniejszej analizie. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Tabela 54.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Koszt
Zakażenia skóry	2 222,47 zł
Anemia	2 094,84 zł
Neutropenia	2 094,84 zł
Gorączka neutropeniczna	1 497,13 zł
Trombocytopenia	2 094,84 zł
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	1 003,30 zł
Hipokaliemia	1 688,95 zł
Hiperkalcemia	1 688,95 zł

Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania, por. rozdz. 3.4) wynosi w analizie podstawowej 165,94 zł dla ramienia CEM i 716,01 zł dla ramienia BAT.

3.7.8. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty przyjęte w niniejszej analizie (Tabela 55). Koszty przedstawiono zgodnie ze strukturą modelu obliczeniowego.

Tabela 55.
Koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Interwencja	Koszt	
Koszty leków	CEM	██████████	
	BAT	██████████	
Koszty podania leków	CEM	██████	
	BAT	██████	
Koszty kwalifikacji, monitorowania terapii i terapii paliatywnej	Jednorazowe koszty w stanie przed progresją (kwalifikacja do programu lekowego, paliatywna operacja)	CEM	██████
		BAT	██████
	Monitorowanie w stanie przed progresją (koszt miesięczny)	CEM	██████
		BAT	██████
	Monitorowanie w stanie po progresji (koszt miesięczny)	CEM	██████
		BAT	██████
	Opieka terminalna (jednorazowe)	CEM / BAT	██████████
	Koszty leków stosowanych w kolejnej linii (koszt miesięczny)	CEM	██████
		BAT	██████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Przyjęto 30-letni horyzont czasowy utożsamiany z horyzontem dożywotnim.
- Długość cyklu wynosi 1 miesiąc, w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych PFS i OS, określających odsetek pacjentów z progresją choroby i ze zgonem w kolejnych punktach czasowych.
- Dane dotyczące efektywności terapii zaczerpnięto z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 dla CEM oraz z badania Jarkowski 2016 dla BAT.
- Efektywność porównywanych terapii określono na podstawie porównania naiwnego poprzez niezależne dopasowanie krzywych parametrycznych do raportowanych w badaniach krzywych Kaplana-Meiera.
- Czas trwania terapii CEM określono w odniesieniu do krzywej PFS (uwzględniając wyznaczony HR).
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badania EMPOWER-CSCC-1.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia określone na podstawie danych literaturowych.
- Uwzględniono koszty terapii analizowanymi interwencjami, ich podania, monitorowania i kwalifikacji do terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia po progresji choroby, w tym opieki terminalnej.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów

5. Wyniki

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

5.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

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

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 82). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej. Parametry podlegające zmianie znajdują się na arkuszu [REDACTED], o ile nie zaznaczono inaczej.

Tabela 82.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	[REDACTED]	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10).
H	Horyzont czasowy (30 lat)	[REDACTED]	[REDACTED]	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej. Jako alternatywny wariant przyjęto medianę czasu przeżycia w ramieniu CEM (rozdz. 2.6).
PHASE_I & II	Źródło danych klinicznych (EMPOWER-CSCC-1)	Skumulowane dane z badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1	[REDACTED]	Uwzględnienie wszystkich dostępnych dowodów dla CEM (rozdz. 3).
PFS_1	Przeżycie wolne od progresji dla CEM (log-normalna)	We bulla	[REDACTED]	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej PFS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania (rozdz. 3.2.1.2, 3.2.2.2)
PFS_2	Przeżycie wolne od progresji dla BAT (Weibulla)	Log-logistyczna	[REDACTED]	
OS_1	Przeżycie całkowite dla CEM (log-normalna)	We bulla	[REDACTED]	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej OS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania (rozdz. 3.2.1.1, 3.2.2).
OS_2	Przeżycie całkowite dla BAT (log-normalna)	Model wielomianowy o wykładnikach $p_1 = 0, p_2 = -0,5$	[REDACTED]	
PFS_OS_STC	Typ porównania pośredniego dla CEM vs BAT (nawne)	STC PFS dla CEM: log-normalna OS dla CEM: We bulla	[REDACTED]	Uwzględnienie wyników porównania pośredniego z dostosowaniem (rozdz. 3.2.1.1, 3.2.1.2).

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
Util-1	Mapowanie użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1 (algorytm Longworth 2014)	Algorytm McKenzie 2009	[REDACTED]	Alternatywny algorytm mapowania użyteczności uwzględniony w modelu (rozdz. 3.5.1).
Util-2	Użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (laBCC)	[REDACTED]	Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia w analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych (rozdz. 3.5.3).
Util-3	Użyteczności stanów zdrowia z badania EMPOWER-CSCC-1	Analiza dla wismodegibu oceniana przez AOTMiT (mBCC)	[REDACTED]	
TD_HR_1	Współczynnik HR dla PFS vs TD ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	Krańce przedziału ufności (rozdz. 3.6.1).
TD_HR_2	Współczynnik HR dla PFS vs TD ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	
Trt_dur_CEM	Czas trwania terapii CEM (do progresji) Prawdopodobieństwo progresji i zgonu dla CEM – zgodne z krzywymi PFS i OS dla CEM	Maksymalny czas trwania terapii CEM: 22 miesiące Prawdopodobieństwo progresji i zgonu dla CEM: • do 36 miesięcy: zgodne z wariantem podstawowym, • po 36 miesiącach: równe wartości dla komparatora	[REDACTED]	Maksymalny czas trwania terapii CEM zgodny z badaniem EMPOWER-CSCC-1. Podejście zgodne z analizą NICE (rozdz. 3.6.1).
Trt_dur_CHEM	Maksymalna liczba cykli schematu CIS ± 5-FU w ramach BAT (3 cykle)	6 cykli	[REDACTED]	Maksymalny czas trwania terapii schematem CIS ± 5-FU w modelu (rozdz. 3.6.2).

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
Cost_Wounds	Zużycie opatrunków (przed progresją: 10 opatrunków / miesiąc, po progresji 12 opatrunków na miesiąc)	61 opatrunków na miesiąc	[REDACTED]	Zgodnie z analizą dla wismodegibu (rozdz. 3.7.4.3).
Wast	<i>Wastage</i> (nieuwzględniony)	Uwzględniony	[REDACTED]	Hipotetyczny wariant testowany w celu oceny wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (A.2.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla CEM we wnioskowanym wskazaniu (NICE 2019 [26], CADTH 2020 [27], SMC 2020 [59]). Analizy te zostały przeprowadzone na tym samym modelu, co wykorzystany w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w analizie CADTH 2020 (Tabela 88).

Tabela 88.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy CADTH 2020

Analiza	Inkrementalne QALY CEM vs BAT
Niniejsza analiza	■
CADTH 2020 [27] – wyniki uzyskane przez Wnioskodawcę analizy przedłożonej do CADTH	3,33
CADTH 2020 [27] – wyniki uzyskane przez analityków CADTH w procesie oceny wniosku	1,06

Kluczowe zidentyfikowane różnice w założeniach między niniejszą analizą a analizą CADTH 2020 obejmowały:

-
- stopy dyskontowe (w analizie CADTH 2020: 1,5%),
 - metoda porównania pośredniego (w analizie CADTH 2020: STC),
 - maksymalny czas trwania terapii CEM (w analizie CADTH 2020: 22 miesiące przy założeniu utrzymywania się efektu CEM do 36. miesiąca).

W przypadku przyjęcia w niniejszej analizie powyższych założeń z analizy CADTH 2020 uzyskana inkrementalna wartość QALY wynosi [REDACTED]. Wartość ta jest [REDACTED] niż uzyskana w analizie CADTH 2020, co jest spowodowane prawdopodobnie innymi niezidentyfikowanymi różnicami w zakresie przyjętych danych, np. w zakresie śmiertelności naturalnej lub doborze krzywych przeżycia.

Analitycy CADTH przeprowadzili własne obliczenia, w ramach których najistotniejsze zmiany obejmowały:

- zmianę metodyki porównania pośredniego z STC na porównanie naiwne,
- skrócenie czasu, do kiedy utrzymany zostaje efekt terapii CEM po jej przerwaniu z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania w 22. miesiącu, z 36. do 18. miesiąca przy jednoczesnym pozostawieniu ograniczenia maksymalnej długości terapii CEM do 22 miesięcy.

Przyjęte przez CADTH zmiany skutkowały istotnym obniżeniem wartości inkrementalnej QALY, jednak należy mieć na uwadze, że przyjęcie założenia o krótszym utrzymywaniu się efektu CEM (do 18. miesiąca) niż maksymalny czas trwania terapii CEM (22 miesiące) jest nieuzasadnione.

[REDACTED]

W analizach NICE 2019 i SMC 2020 raportowano jedynie wartości ICUR, co nie pozwala na porównanie jej wyników z wynikami niniejszej analizy ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych kosztowych zaimplementowanych w tych analizach.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

8. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na około [REDACTED] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z populacji docelowej stosujących leczenie CEM zamiast aktualnie stosowanej praktyki klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane wyniki są determinowane przez konserwatywne podejście do modelowania efektywności, w szczególności najprawdopodobniej zawyżone efekty kliniczne dla komparatora. [REDACTED]

Aktualnie w Polsce pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, nie mają dostępu do skutecznych terapii, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii. Finansowanie cemiplimabu zapewni nowe

możliwości terapeutyczne takim pacjentom, a tym samym umożliwi skuteczne leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości.

9. Ograniczenia

- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności istotne ograniczenie stanowi fakt, że schemat CIS ± 5-FU nie został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z jego zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności.
- Efektywność terapii określono na podstawie wyników badań jednoramiennych. Pomimo dostępności wyników porównania pośredniego z dostosowaniem (metodą STC) w analizie uwzględniono wyniki porównania naiwnego (bez dostosowania), gdyż takie podejście było najbardziej konserwatywne, a przeprowadzona na jego podstawie ekstrapolacja prowadzi do najbardziej wiarygodnych klinicznie oszacowań. Zastosowane podejście jest zgodne z założeniami analiz dla CEM ocenianych przez NICE, CADTH oraz SMC.
- Dawkowanie CEM określono zgodnie z ChPL, tj. 350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym, podczas gdy większość pacjentów w badaniach klinicznych, na podstawie których określono efektywność terapii CEM, stosowała inny schemat dawkowania (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie). Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami EMA, schemat dawkowania 350 mg co 3 tygodnie jest porównywalnie skuteczny i bezpieczny jak schemat 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, a ekspozycja na lek w obydwu schematach jest zbliżona.
- Czas trwania terapii CEM określono na podstawie wyznaczonego HR dla relacji krzywych PFS i czasu trwania terapii w badaniu EMPOWER-CSCC-1. Ze względu na możliwość kontynuacji terapii CEM po progresji w badaniu, w celu odzwierciedlenia kryteriów proponowanego programu lekowego przeprowadzono dostosowanie krzywej TD ograniczając maksymalny czas trwania terapii CEM do momentu wystąpienia progresji. W efekcie osiągnięto bardziej precyzyjne oszacowanie czasu trwania terapii CEM w warunkach jego refundacji w ramach proponowanego programu. Zastosowane skrócenie czasu trwania terapii CEM u części pacjentów potencjalnie mogłoby wpłynąć na skrócenie OS. Przeprowadzona analiza wykazała jednak, że ewentualna obniżka miałaby charakter znikomy, a jej wpływ na wyniki mieści się w zakresie testowanych wariantów analizy wrażliwości dla krzywej OS dla CEM.
- Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniach klinicznych, co obarczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty.
- Ze względu na brak przyjętego standardu terapeutycznego koszty komparatora określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii. Koszt komparatora stanowi jednak znikomy udział

inkrementalnych kosztów, zatem ewentualna niepewność związana z odpowiedziami ekspertów ma znikomy wpływ na wnioskowanie w niniejszej analizie.

- Efektywność terapii komparatorem określono w oparciu o wyniki badania Jarkowski 2016 dla pacjentów leczonych schematami chemioterapii opartej na platynach. Komparatorem w niniejszej analizie jest BAT, które uwzględnia również możliwość odstąpienia od aktywnej terapii (zgodnie z opinią ekspertów takie postępowanie dotyczy ■■■■ pacjentów). W efekcie przyjęte krzywe PFS i OS dla komparatora są najprawdopodobniej zawyżone. Zgodnie z opiniami ekspertów przyjęte podejście w zakresie efektywności BAT jest konserwatywne.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L. Takie podejście wiąże się z niepewnością, niemniej jednak nie odnaleziono bardziej wiarygodnych danych niż uwzględnione wyniki badania EMPOWER-CSCC-1. Przyjęte podejście jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT dopuszczającymi ocenę jakości życia na podstawie mapowania kwestionariuszy.
- Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie statystyk JGP. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatora określono w oparciu o dane z badania Vermorken 2013 dotyczącego pacjentów spoza populacji docelowej. Takie podejście jest konieczne ze względu na brak danych dot. występowania AE w badaniach dla komparatora włączonych do analizy klinicznej. Populacja docelowa badania Vermorken 2013 (płaskonabłonkowy rak głowy i szyi) jest jednak zbliżona do wnioskowanej, a interwencja stosowana w badaniu jest zgodna z uwzględnioną w niniejszej analizie chemioterapią (CIS ± 5-FU) – w konsekwencji najprawdopodobniej częstość AE w przypadku stosowania CIS ± 5-FU w cSCC będzie zbliżona do przyjętej w analizie.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Cemiplimab, przeciwciało monoklonalne z grupy anty-PD-L1, stanowi obecnie jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej, a więc w populacji o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, która w warunkach polskich nie ma obecnie dostępu do żadnej skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Komparatorem CEM w analizie jest BAT, dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako:

- leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, **z/bez**
- chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat CIS ± 5-FU)

Co istotne, schemat CIS ± 5-FU nie został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z jego zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której oceniono efektywność CEM w porównaniu z BAT. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że CEM jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która w porównaniu do najlepszej aktualnie stosowanej terapii znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Zastosowano model ekonomiczny umożliwiający modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Modelowanie efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o wyniki dostępnych jednoramiennych badań klinicznych. Pomimo opracowania porównania z dostosowaniem w analizie podstawowej ostatecznie uwzględniono wyniki porównania naiwnego (modelowanie oddzielnie na podstawie danych dostępnym dla CEM i BAT bez dostosowania). Wybór ten podyktowany był konserwatywnością tego wariantu oraz wysokim stopniem niepewności porównania z dostosowaniem. Z drugiej strony modelowanie efektywności komparatora w oparciu o publikację Jarkowski 2016

najprawdopodobniej prowadzi do jej przeszacowania. Na potencjalnie zawyżone odsetki PFS i OS dla chemioterapii w tym badaniu wskazywali już eksperci opiniujący analizę dla NICE. W niniejszej analizie, biorąc pod uwagę rozkład terapii stosowanych w ramieniu komparatora (jedynie [REDACTED] pacjentów stosuje chemioterapię, pozostali stosują jedynie terapię paliatywną), przeszacowanie jego efektywności jest prawdopodobnie jeszcze wyższe. Potwierdzają to opinie polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii i dermatologii, którzy wskazali, że rzeczywiste odsetki PFS i OS w przypadku stosowania aktualnego standardu terapii są niższe niż przyjęte w analizie. W świetle powyższych spostrzeżeń uznano, że względna efektywność CEM i BAT w analizie jest istotnie zaniżona. To oznacza, że istnieje duże prawdopodobieństwo, że za bardziej realistyczne należy uznać wyniki analizy z uwzględnieniem porównania metodą STC. Niemniej jednak, przyjęcie metodyki porównania STC w analizie podstawowej skutkowałoby zwiększeniem niepewności wyników. Ponadto w innych zidentyfikowanych analizach ocenianych przez zagraniczne agencje HTA (NICE, CADTH, SMC) również wykorzystano dane z porównania naiwnego.

Czas trwania terapii CEM określono w oparciu o wyniki badania EMPOWER-CSCC-1, na podstawie którego określono współczynnik HR dla zależności krzywych TD i PFS dla CEM. Ze względu na możliwość kontynuacji terapii CEM po progresji w badaniu, w celu odzwierciedlenia kryteriów proponowanego programu lekowego przeprowadzono dostosowanie krzywej TD ograniczając maksymalny czas trwania terapii CEM do momentu wystąpienia progresji. W efekcie uzyskano bardziej precyzyjne określenie czasu trwania terapii CEM w warunkach jego refundacji w ramach proponowanego programu lekowego. Zastosowane dostosowanie czasu trwania terapii CEM z badania EMPOWER-CSCC-1 może wpływać na zmianę krzywej OS przyjętą w analizie. Niemniej jednak przeprowadzona analiza wskazuje, że potencjalne zawyżenie OS w analizie jest nieznaczące i mieści się w zakresie testowania tego parametru w ramach analizy wrażliwości. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że sposób przeprowadzenia ekstrapolacji krzywych, w szczególności krzywej OS, cechuje się wysokim stopniem konserwatywności ze względu na uwzględnienie porównania naiwnego oraz modelowanie przeżycia dla komparatora w oparciu o krzywą dla chemioterapii (podczas gdy [REDACTED] pacjentów w ramieniu komparatora stosuje jedynie terapię paliatywną). W konsekwencji potencjalne nieznaczące zawyżenie krzywej OS przyjętej w analizie dla CEM nie wpływa negatywnie na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

W badaniu EMPOWER-CSCC-1 maksymalny czas trwania terapii CEM został ograniczony do 22 miesięcy, co następnie zostało uwzględnione w kryteriach finansowania CEM wnioskowanych w zagranicznych agencjach HTA (NICE, CADTH, SMC). Ewentualne ograniczenie czasu trwania terapii CEM przekłada się najpewniej na zmniejszenie efektywności terapii (po jej przerwaniu). W związku z tym w analizach ocenianych przez NICE, CADTH i SMC przyjęto, że efekt terapii CEM utrzymywać będzie się maksymalnie do 36. miesiąca od rozpoczęcia leczenia (tj. do 14 miesięcy od upływu maksymalnego czasu trwania terapii). Zgodnie z oceną ekspertów wskazaną przez NICE w rzeczywistości efekt ten może utrzymywać się dłużej. W niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający ograniczenie maksymalnego czasu terapii CEM, przy uwzględnieniu założeń w zakresie czasu utrzymania się jego efektów zgodnych z analizą

(*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii. Finansowanie cemiplimabu zapewni nowe możliwości terapeutyczne takim pacjentom, a tym samym umożliwi skuteczne leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości.

11. Bibliografia

1. (2018) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Technical report of UK cost effectiveness analysis - October 2018 update.
2. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. HTA Consulting 2020.
3. S ██████████, Faron M. Analiza kliniczna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. HTA Consulting 2020.
4. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, i in. (2018) PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 379(4):341–351.
5. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, Meier F, Schadendorf D, Guminski A, Hauschild A, Wong DJ, Daniels GA, Berking C, Jankovic V, Stankevich E, i in. (2020) Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 21(2):294–305.
6. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khushalani NI. (2016) Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 39(6):545–548.
7. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
8. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
10. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, Foa P, Rottey S, Skladowski K, Tahara M, Pai VR, Faivre S, Blajman CR, Forastiere AA, Stein BN, i in. (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 14(8):697–710.
11. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r. Dostęp: [/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7477.html](http://aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7477.html) (16.10.2019).
12. Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (9.4.2020).
13. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (29.5.2019).
14. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1802019dgl,7102.html](http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1802019dgl,7102.html) (8.1.2020).
15. Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (9.1.2020).
16. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1842019dsoz,7106.html](http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1842019dsoz,7106.html) (8.1.2020).
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> (8.1.2020).
18. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (8.1.2020).

19. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (9.1.2020).
20. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: </zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-742018dsoz,6798.html> (8.1.2020).
21. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (8.1.2020).
22. Mały Rocznik Statystyczny Polski 2018. GUS 2018 Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/maly-rocznik-statystyczny-polski-2018,1,19.html>.
23. Mały Rocznik Statystyczny Polski 2019. GUS 2019 Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/maly-rocznik-statystyczny-polski-2019,1,21.html>.
24. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, Terheyden P, Krause-Bergmann A, Schulze H-J, Hassel J, Lahner N, Wollina U, Ziller F, Utikal J, Hafner C, i in. (2018) Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur. J. Cancer* 96:34–43.
25. Sun L, Chin R-I, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, Nussenbaum B, Wang SJ, Knackstedt T, Vidimos AT, Koyfman SA, Manyam BV. (2019) Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol* 155(4):442–447.
26. Single Technology Appraisal. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [ID1367]. Committee Papers. NICE 2019.
27. Cemiplimab (Libtayo) for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. CADTH 2020. Dostęp: <https://www.cadth.ca/cemiplimab-libtayo-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-details> (9.1.2020).
28. Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, Asai J, Kato H, Yasuda M, Maekawa T, Fujimura T, Kato J, Takenouchi T, Nagase K, Kawaguchi M, Kaji T, Kuwatsuka Y, Shibayama Y, i in. (2020) Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used. *Eur. J. Cancer* 127:108–117.
29. (2019) Badanie ankietowe z dnia 12 grudnia 2019 r. przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii.
30. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit 2011. Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
31. Główny Urząd Statystyczny. (2018) Tablice trwania życia. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (18.10.2019).
32. Shingler SL, Garside J, Samanta K, Lear JT, Keohane S, Lloyd AJ. (2013) Utilities for advanced basal cell carcinoma. *J Med Econ* 16(6):777–783.
33. NICE TA489 Single Technology Appraisal - Vismodegib for treating basal cell carcinoma [ID1043]. NICE 2017 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta489/documents/committee-papers> (16.10.2019).
34. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Devianee Keetharuth A, Brazier J. (2014) Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 18(9):1–224.
35. McKenzie L, Pol M van der. (2009) Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health* 12(1):167–171.
36. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
37. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
38. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
39. Single Technology Appraisal. Talimogene laherparepvec for treating metastatic melanoma [ID508]. Committee Papers. NICE 2016 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/documents/committee-papers-2>.
40. Single Technology Appraisal. Avelumab for treating metastatic merkel cell carcinoma [ID1102]. Committee Papers. NICE 2017 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/documents/committee-papers>.
41. Wismodegib (Erivedge) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego - analiza ekonomiczna. AOTMiT 2015 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/109/AW/109_AW_OT_4351_37_Erivedge_CUA_2015.10.08.pdf.
42. Assessment report. Libtayo. EMA 2019 Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

-
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf.
 44. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelie G, Guillaume JC, Armand JP, Avril MF. (1990) Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 66(8):1692–1696.
 45. (2015) NHS Trust KMCC, . Oncological Treatment of Head & Neck Cancer. Dostęp: <http://www.mtw.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/12/Head-and-Neck-Cancer.pdf>.
 46. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry.
 47. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html> (24.3.2020).
 48. Analiza ekonomiczna dla produktu Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. AOTMiT 2019 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/AW/215_AE_OT.4331.53.2019_BAVENCIO.pdf.
 49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (24.3.2020).
 50. Rutkowski P, Owczarek W. (2018) Skin carcinomas. *Oncology in Clinical Practice* 14(3):129–147.
 51. Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html>.
 52. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (8.1.2020).
 53. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 109/2015: Erivedge (wismodegib) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44). AOTMiT 2015 Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4127-109-2015-zlc>.
 54. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 131/2017: Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. AOTMiT 2017 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AWA/OT.4331.1.2017_VENCLYXTO_\[venetoclaxum\]_C91.1_BIP_v2.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AWA/OT.4331.1.2017_VENCLYXTO_[venetoclaxum]_C91.1_BIP_v2.pdf).
 55. Rekomendacja nr 96/2015 z dnia 15 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsulek, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44). AOTMiT 2015 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/109/REK/RP_96_2015_erivedge.pdf.
 56. FDA. Raport FDA. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {BLA 761097} {LibtayoTM/cemiplimab}. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
 57. ClinicalTrials.gov. (2017) Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498> (27.8.2019).
 58. Wismodegib (Erivedge) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego - analiza efektywności klinicznej. AOTMiT 2015 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/109/AW/109_AW_OT_4351_37_Erivedge_AKL_2015.10.08.pdf.
 59. SMC 2020. Cemiplimab 350mg concentrate for solution for infusion (Libtayo®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5069/cemiplimab-libtayo-final-jan-2020-for-website.pdf>.
 60. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (26.8.2019).
 61. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (26.8.2019).
 62. CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: https://www.cadth.ca/search?keywords=Brentuximab+Vedotin&result_type%5B%5D=report&sort=&amount_per_page=10&email_address=&page=1 (26.8.2019).
 63. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (26.8.2019).
 64. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/portail/> (26.8.2019).
 65. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (26.8.2019).
-

-
66. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (26.8.2019).
 67. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.8.2019).
 68. Plath M, Thielen HM, Baumann I, Zaoui K, Federspil PA. (2019) Tumor Control and Quality of Life in Skin Cancer Patients With Extensive Multilayered Nasal Defects. *Clin Exp Otorhinolaryngol*.
 69. Quinn PL, Oliver JB, Mahmoud OM, Chokshi RJ. (2019) Cost-Effectiveness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J. Surg. Res.* 241:15–23.
 70. Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, Arenbergerova M, Samimi M, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Sampogna F, Spillekom-vanKoulik S, Bewley A, Forsea AM, Jemec GB, Szepletowski JC, Augustin M, i in. (2019) Quality of life measurement in skin cancer patients: literature review and position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes, Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(5):816–827.
 71. Philipp-Dormston WG, Müller K, Novak B, Strömer K, Termeer C, Hammann U, Glutsch JW, Krähn-Senfleben G, Lübbert H, Koller M, Szeimies RM, NMSC-QoL Study Group. (2018) Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(7):1138–1146.
 72. Müller K, Karrer S, Szeimies R-M, Steinbauer J, Kohl E, Steinbauer D, Zeman F, Berneburg M, Koller M. (2017) Quality of life assessment in patients with nonmelanoma skin cancer - psychometric validation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *J Dtsch Dermatol Ges* 15(11):1090–1100.
 73. Pil L, Hoorens I, Vossaert K, Kruse V, Tromme I, Speybroeck N, Annemans L, Brochez L. (2017) Cost-effectiveness and Budget Effect Analysis of a Population-Based Skin Cancer Screening. *JAMA Dermatol* 153(2):147–153.
 74. Campana LG, Testori A, Curatolo P, Quaglino P, Mocellin S, Framarini M, Borgognoni L, Ascierio PA, Mozzillo N, Guida M, Bucher S, Rotunno R, Marengo F, De Salvo GL, De Paoli A, i in. (2016) Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol* 42(12):1914–1923.
 75. Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. (2015) Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australas. J. Dermatol.* 56(1):70–76.
 76. Waalboer-Spuij R, Nijsten TEC. (2013) A review on quality of life in keratinocyte carcinoma patients. *G Ital Dermatol Venereol* 148(3):249–254.
 77. Gibbons E, Casañas i Comabella C, Fitzpatrick R. (2013) A structured review of patient-reported outcome measures for patients with skin cancer, 2013. *Br. J. Dermatol.* 168(6):1176–1186.
 78. Seidler AM, Bramlette TB, Washington CV, Szeto H, Chen SC. (2009) Mohs versus traditional surgical excision for facial and auricular nonmelanoma skin cancer: an analysis of cost-effectiveness. *Dermatol Surg* 35(11):1776–1787.
 79. Chren M-M, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. (2007) Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 127(6):1351–1357.
 80. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Logan BR, Burzynski M, Nattinger AB. (2007) The skin cancer index: clinical responsiveness and predictors of quality of life. *Laryngoscope* 117(3):399–405.
 81. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Logan BR, Burzynski M, Nattinger AB. (2006) Validation of a quality-of-life instrument for patients with nonmelanoma skin cancer. *Arch Facial Plast Surg* 8(5):314–318.
 82. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Burzynski M, Nattinger AB. (2005) Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients. *Laryngoscope* 115(7):1178–1185.
 83. Rhee JS, Loberiza FR, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M. (2003) Quality of life assessment in nonmelanoma cervicofacial skin cancer. *Laryngoscope* 113(2):215–220.
 84. (2017) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada. 4th Edition. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.

Tabela 36.	Średnia liczba wizyt dermatologicznych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym / przerzutowym cSCC – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	68
Tabela 37.	Koszty monitorowania – terapia paliatywna.....	69
Tabela 38.	Odsetek pacjentów stosujących leczenie paliatywne w ramach BAT	69
Tabela 39.	Koszt operacji paliatywnej	70
Tabela 40.	Koszt radioterapii paliatywnej	70
Tabela 41.	Koszt radioterapii paliatywnej – dane przyjęte w analizie	70
Tabela 42.	Koszty opatrunków	71
Tabela 43.	Koszty opatrunków – dane uwzględnione w analizie	71
Tabela 44.	Koszty ketoprofenu.....	72
Tabela 45.	Koszty paracetamolu	72
Tabela 46.	Koszty leków przeciwbólowych przyjęte w analizie	73
Tabela 47.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej	74
Tabela 48.	Leczenie w kolejnej linii terapii – dane przyjęte w analizie	75
Tabela 49.	Koszt leczenia zakażenia skóry.....	76
Tabela 50.	Koszt leczenia anemii, neutropenii i trombocytopenii	76
Tabela 51.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	77
Tabela 52.	Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej lub zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.....	77
Tabela 53.	Koszt leczenia hipokaliemii i hiperkalcemii.....	77
Tabela 54.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	78
Tabela 55.	Koszty uwzględnione w analizie	78
	80
	81
Tabela 58.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	83
	84
	85
	85
	85
	86
	86
	86
	87
	87
	88
	88
	88
	89
	89
	90
	90
	90
	90
	91
	91
	91
	94
	97
Tabela 82.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	98
	101

.....	96
Wykres 26. Zestawienie krzywych OS dla terapii wchodzących w skład BAT z odnalezionych badań	130
Wykres 27. Zestawienie krzywych PFS dla terapii wchodzących w skład BAT z odnalezionych badań	131
.....	132

Spis rysunków

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

Rysunek 1. Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych CEM	14
Rysunek 2. Struktura 3-stanowego modelu <i>partitioned survival</i>	18
Rysunek 3. Schemat postępowania w kolejnej linii terapii BAT – opinia ekspertów	75
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	135
Rysunek 5. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	137

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 89.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.2.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 5
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 82	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 82	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Porównanie efektywności przyjętych w analizie z wynikami badania Ogata 2020

W wyniku aktualizacyjnego przeszukania głównych baz informacji medycznej w dniu 30 kwietnia 2020 roku przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [3] zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie dotyczące terapii BAT, tj. Ogata 2020 [28]. Ostatecznie w analizie klinicznej uwzględniono 2 badania nierandomizowane (EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa CEM oraz 4 badania nierandomizowane (Hillen 2018, Sun 2019, Jarkowski 2016, Ogata 2020) dla BAT.

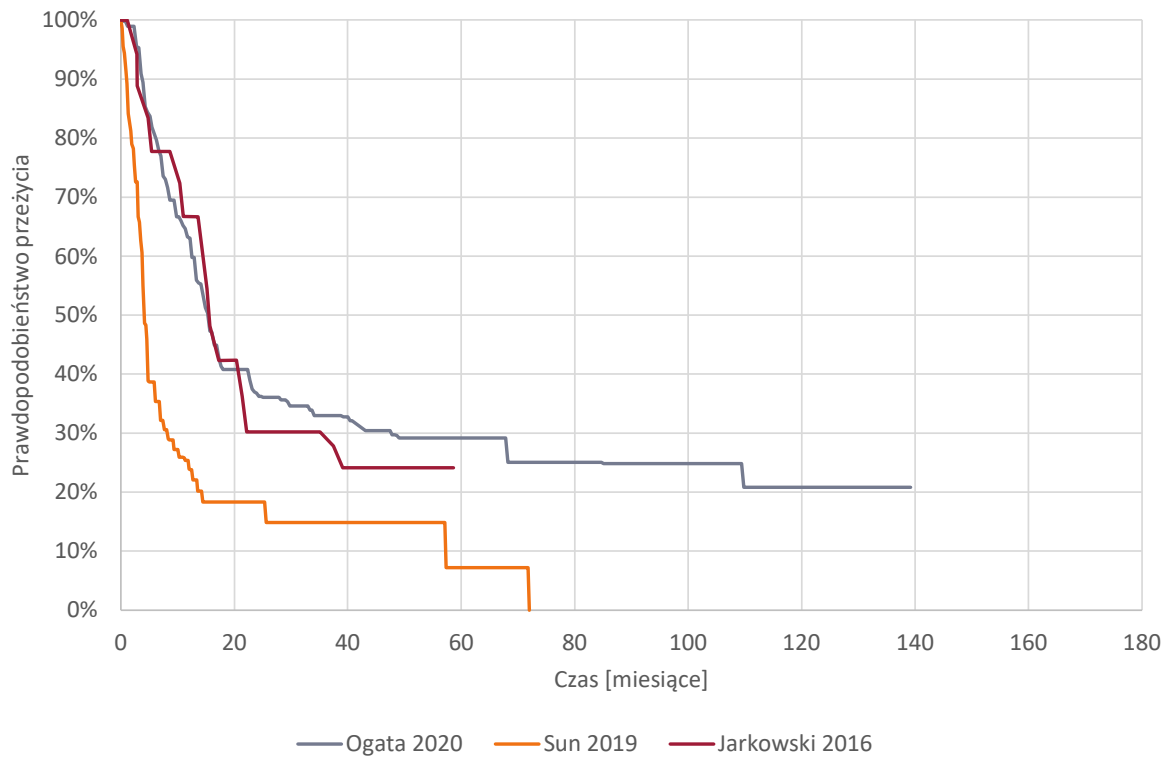
Odnalezienie badania Ogata 2020 nie powoduje konieczności zmiany dotychczasowych wniosków płynących z analizy klinicznej odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa BAT, co zostało przedyskutowane w tej analizie [3]. Jednocześnie pozostaje bez wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Krzywe PFS i OS dla terapii wchodzących w skład BAT dostępne były w następujących badaniach:

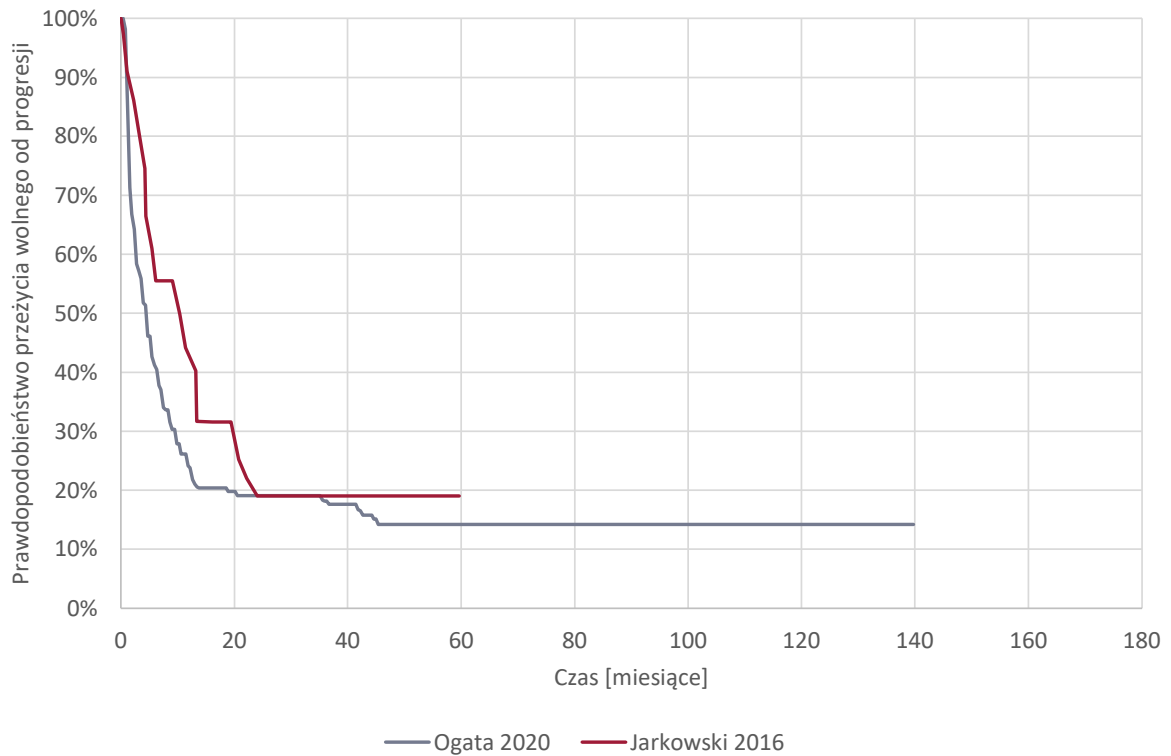
- Jarkowski 2016 – krzywe PFS i OS dla chemioterapii opartej na związkach platyn,
- Sun 2019 – krzywa OS dla terapii paliatywnej,
- Ogata 2020 – krzywe PFS i OS dla chemioterapii opartej na związkach platyn.

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS dla terapii wchodzących w skład BAT z odnalezionych badań (**Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą.**, Wykres 27). Zestawienie krzywych OS stanowiących główny czynnik determinujący wynik kliniczny niniejszej analizy wskazuje, że krzywa z badania Jarkowski 2016 (na podstawie której modelowano efektywność BAT w niniejszej analizie) znajduje się znacznie wyżej niż krzywa OS z badania Sun 2019 (co jest zgodne z oczekiwaniami, ze względu na uwzględnienie w badaniu Sun 2019 terapii paliatywnej) oraz od ok. 20. miesiąca nieznacznie niżej niż krzywa z badania Ogata 2020. Zestawienie krzywych PFS wskazuje, że krzywa z badania Jarkowski 2016 znajduje się wyżej niż krzywa z badania Ogata 2020. W badaniu Sun 2019 nie przedstawiono krzywej PFS dla analizowanej interwencji.

Wykres 26.
Zestawienie krzywych OS dla terapii wchodzących w skład BAT z odnalezionych badań



Wykres 27.
Zestawienie krzywych PFS dla terapii wchodzących w skład BAT z odnalezionych badań



Biorąc pod uwagę, że jedynie [REDACTED] pacjentów w ramieniu BAT stosuje chemioterapię, a pozostali pacjenci stosują terapię paliatywną (zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii [29]), wydaje się, że najbardziej precyzyjnie efektywność BAT odzwierciedlałaby [REDACTED]

[REDACTED] co wskazuje, że uwzględnienie w analizie danych z badania Jarkowski 2016 dla efektywności OS dla BAT jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

Brak jest krzywej PFS dla terapii paliatywnej i w konsekwencji brak jest możliwości przeprowadzenia analogicznej analizy porównawczej krzywej PFS z badania Jarkowski 2016 i [REDACTED]. [REDACTED] Jednocześnie krzywa PFS z badania Ogata 2020 przebiega niżej niż krzywa PFS z badania Jarkowski 2016.

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując powyższą analizę, należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie w zakresie generowanych wyników klinicznych:

- przyjęto konserwatywne podejście odnośnie do modelowania krzywej OS dla BAT, uwzględniając krzywą z badania Jarkowski 2016 zamiast uśrednionej krzywej z dostępnych badań klinicznych,
- przyjęto konserwatywne podejście odnośnie do modelowania krzywej PFS dla BAT, uwzględniając krzywą z badania Jarkowski 2016; krzywa ta przebiega wyżej niż krzywa z badania Ogata 2020, a w przypadku hipotetycznego uśrednienia z krzywą PFS dla terapii paliatywnej należałoby się spodziewać, że tak uśredniona krzywa miałaby jeszcze niższy przebieg,
- dokonano wyboru krzywych PFS i OS do modelowania efektywności BAT z jednego źródła danych, co uwierzytelnia wzajemną relację tych zmiennych.

Jednocześnie podkreślić należy, że biorąc pod uwagę maksymalny czas trwania chemioterapii przyjęty w modelu (3 cykle w analizie podstawowej, 6 cykli w analizie wrażliwości; por. rozdz. 3.6.2) oraz to że niezależnie od zastosowanej terapii u wszystkich pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie paliatywne, przyjęcie w analizie dłuższego OS i PFS dla BAT ma znikomy wpływ na wyniki ekonomiczne analizy.

W świetle powyższych spostrzeżeń zidentyfikowanie badania Ogata 2020 w ramach analizy klinicznej nie wymaga konieczności aktualizacji analizy ekonomicznej.

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [60],
- AOTMiT [61],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [62],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [63],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [64],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [65],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [66],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [67].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 90). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 90
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – cemiplimab; • Populacja z cSCC; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż cemiplimab.

Tabela 91.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 186 955
#2	Libtayo OR cemiplimab	54
#3	#1 AND #2	1
Data przeszukania: 23 kwietnia 2020 r.		

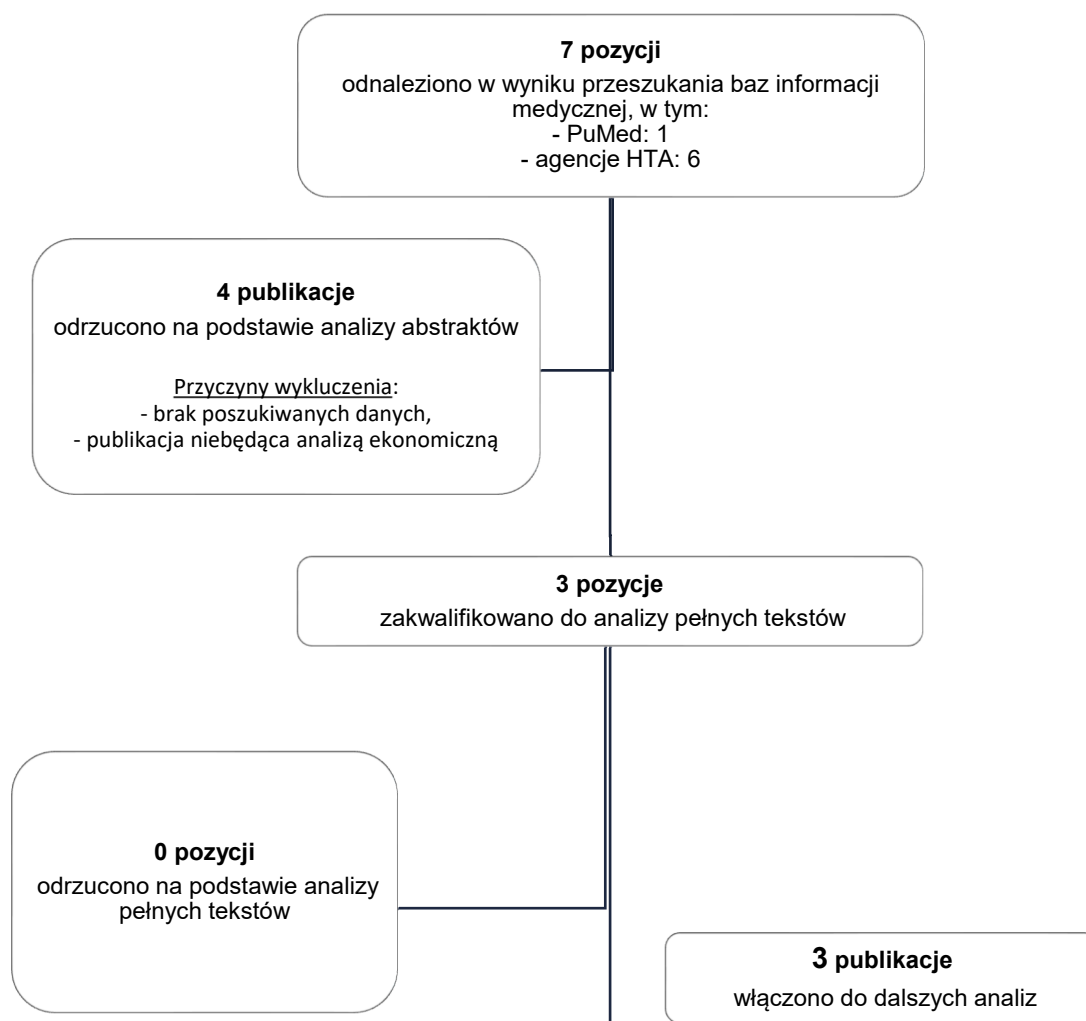
Tabela 92.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>Libtayo</i>	0	0
CADTH	Search: <i>Libtayo</i> Result type: <i>Reports</i>	1	1
CRD	Search PROSPERO: <i>Libtayo</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Libtayo</i>	1	0
ISPOR	Keyword: <i>cemiplimab</i>	1	0
NICE	Search: <i>Libtayo</i> Document type: <i>Guidance</i>	1	1
SMC	Medicines advice: <i>Libtayo</i>	2	1
Łącznie		6	3
Data przeszukania: 23 kwietnia 2020 r.			

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji. 6 pozycji zostało odnalezionych na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 analizy (NICE 2019 [26], CADTH 2020 [27] i SMC 2020 [59]).

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z cSCC przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed. Przeszukania dokonano dla szerszej populacji, obejmującej pacjentów z niebarwnikowym nowotworem skóry. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 93, Tabela 94).

Tabela 93**Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**

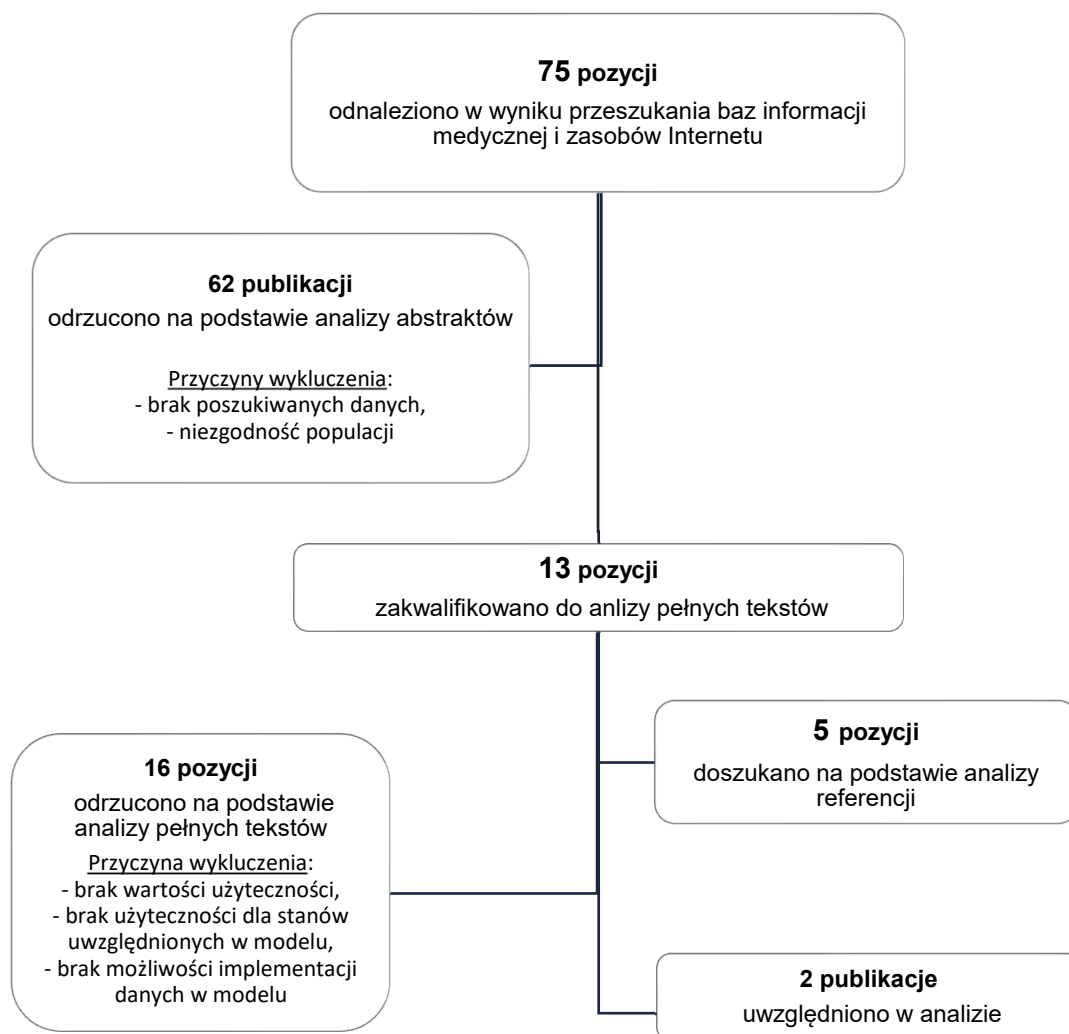
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z niebarwnym nowotworem skóry, w szczególności z rakiem kolczystokomórkowym skóry, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych modelu, • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D lub na skalach generycznych, 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów, • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu, • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 94.**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((cutaneous squamous cell or non-melanoma skin or nonmelanoma skin) and (carcinoma or cancer)) or cscs or nmsc	15 195
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D or SF36 or SF 36 or SF6 or SF 6 OR HUI OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR eortc* or QLQ-C30 or QLQC30 or QLQ C30 or tto or time-trade off	87 852
#3	#1 AND #2	74
Data przeszukania: 23 kwietnia 2020 r.		

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 75 publikacji (74 w bazie PubMed, 1 w zasobach Internetu). Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 62 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Następnie na podstawie analizy referencji doszukano 5 badań. Po przeczytaniu pełnych tekstów odrzucono 16 pozycji. W analizie uwzględniono dane z 2 publikacji: Shingler 2013 [32] oraz analizy dla wismodegibu złożonej do NICE [33].

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W badaniu Shingler 2013 metodą TTO przebadano 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii celem zbadania jakości życia pacjentów z zaawansowanym podstawnomórkowym rakiem skóry. Użyteczności zróżnicowano w zależności od kategorii odpowiedzi na leczenie uzyskiwanej przez pacjentów: całkowita odpowiedź (CR, ang. *Complete Response*), częściowa odpowiedź (PR, ang. *Partial Response*), choroba stabilna (SD, ang. *Stable Disease*), progresja choroby (PD, ang. *Progressed Disease*). Wartości użyteczności określono z uwzględnieniem wielkości zmian guza (2 cm lub 6 cm). W poniższej tabeli zaprezentowano wartości raportowane w cytowanej publikacji.

Tabela 95.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniu Shingler 2013

Stan zdrowia	Średnia	SD	CI95%
Całkowita odpowiedź	0,94	0,08	(0,92;0,95)
Po operacji	0,72	0,24	(0,67; 0,76)

Stan zdrowia	Średnia	SD	CI95%
Częściowa odpowiedź – mała zmiana (2 cm)	0,88	0,12	(0,86; 0,90)
Częściowa odpowiedź – duża zmiana (6 cm)	0,82	0,16	(0,79; 0,85)
Choroba stabilna – mała zmiana (2 cm)	0,82	0,16	(0,79; 0,86)
Choroba stabilna – liczne małe zmiany (2 cm)	0,80	0,20	(0,76; 0,84)
Choroba stabilna – duża zmiana (6 cm)	0,76	0,20	(0,72; 0,80)
Progresja choroby – mała zmiana (2 cm)	0,74	0,21	(0,70; 0,78)
Progresja choroby – duża zmiana (6 cm)	0,67	0,25	(0,62; 0,71)

SD – odchylenie standardowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również raport dla wismodegibu złożony do brytyjskiej agencji HTA [33]. Przedmiotem oceny był wismodegib stosowany w populacji pacjentów z BCC. W analizie wyróżniono 3 stany: „przed progresją” oraz „po progresji” oraz „zgon”. Wartości użyteczności oceniono za pomocą kwestionariusza SF-36 na podstawie danych z badania ERIVANCE, które następnie przekonwertowano na zgodne z kwestionariuszem EQ-5D, za pomocą algorytmu przedstawione w publikacji Rowen 2009. Wartości użyteczności zróżnicowano w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przypisano osobny zestaw użyteczności pacjentom z laBCC oraz z mBCC. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w raporcie NICE TA489.

Tabela 96.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w analizie dla wismodegibu złożonej do NICE

Stan zdrowia	Populacja	Średnia	SE	Średnia ± 20%
Przed progresją	laBCC	0,839	0,014	(0,811-0,867)
	mBCC	0,819	0,017	(0,785-0,852)
Po progresji	laBCC	0,757	0,037	(0,684-0,830)
	mBCC	0,639	0,109	(0,424-0,855)

SE – błąd standardowy

Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 97.
Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia badania
Plath 2019 [68]	Brak możliwości implementacji danych w modelu, tylko użyteczności bazowe
Quinn 2019 [69]	Brak wartości użyteczności
Chernyshov 2019 [70]	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
Philipp-Dormston 2018 [71]	Brak możliwości implementacji danych w modelu, tylko użyteczności bazowe
Muller 2017 [72]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Pil 2017 [73]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Campana 2016 [74]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu, jakość życia mierzona po 30 i 60 dniach od rozpoczęcia elektrochemioterapii

Publikacja	Powód odrzucenia badania
Gaulin 2015 [75]	Przegląd badań, uwzględniono dane oryginalnego badania Shingler 2013
Waalboer-Spu j 2013 [76]	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
Gibbons 2013 [77]	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
Seidler 2009 [78]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu, przyjęto inne stany
Chren 2007 [79]	Brak wartości użyteczności
Rhee 2007 [80]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu, użyteczności mierzone przed i po operacją metodą Mohsa
Rhee 2006 [81]	Brak możliwości implementacji danych w modelu, tylko użyteczności bazowe
Rhee 2005 [82]	Brak wartości użyteczności
Rhee 2003 [83]	Brak możliwości implementacji danych w modelu, tylko użyteczności bazowe

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 98.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horizont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2020 [27]	Dorośli pacjenci z lacSCC lub mcSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii	CEM Chemioterapia	<i>Partitioned survival model</i> , CUA	Dożywotni (30 lat), 1 miesiąc	Kanada Płatn ka publicznego	<u>Wyniki wnioskodawcy</u> Inkrementalne QALY: 3,34 ICUR: 75 426 <u>Wyn ki CADTH</u> Inkrementalne QALY: 1,06 ICUR: 166 221	1,5% ^a
NICE 2019 [26]	Dorośli pacjenci z lacSCC lub mcSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii	CEM Chemioterapia Najlepsza terapia wspomagająca	<i>Partitioned survival model</i> , CUA	Dożywotni (30 lat), 1 miesiąc	UK Płatn ka publicznego	<u>ICUR</u> CEM vs chemioterapia: 45 693 GBP/QALY CEM vs najlepsza terapia wspomagająca 47 463 GBP/QALY	3,5%
SMC 2020 [59]	Dorośli pacjenci z lacSCC lub mcSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii	CEM Chemioterapia Najlepsza terapia wspomagająca	<i>Partitioned survival model</i> , CUA	Dożywotni (30 lat), 1 miesiąc	Szkocja Płatn ka publicznego	<u>ICUR</u> CEM vs chemioterapia: 41 637 GBP/QALY CEM vs najlepsza terapia wspomagająca 43 691 GBP/QALY	3,5%

a) brak danych, przyjęto prawdopodobną wartość zgodną z wytycznymi CADTH [84]