

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.00



CEMIPLIMAB (LIBTAYO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA KOLCZYSTOKOMÓRKOWEGO SKÓRY



Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	14
1.4. Założenia analizy	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	18
2.2. Forma analizy	19
2.3. Perspektywa analizy	19
2.4. Horyzont czasowy analizy	20
2.5. Populacja docelowa	20
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej	30
2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne	32
2.8. Koszty	37
2.9. Obliczenia	45
2.10. Analiza wrażliwości	48
3. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	49
3.1. Populacja docelowa	49
3.2. Scenariusz istniejący	50
3.3. Scenariusz nowy	51
3.4. Wydatki inkrementalne	54
3.5. Podsumowanie	57
4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	59
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	65
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	65
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	65
6. PODSUMOWANIE	67

7. WNIOSKI	69
8. OGRANICZENIA.....	70
9. DYSKUSJA	71
10. BIBLIOGRAFIA	73
11. SPIS ELEMENTÓW	76
11.1. Spis tabel	76
11.2. Spis rysunków	78
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	79
ANEKS A.....	81
A.1. Populacja docelowa	81
A.2. Epidemiologia NMSC i cSCC w badaniach zagranicznych	102
A.3. Dane kliniczne z analizy ekonomicznej.....	107

Indeks skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best available treatment</i>)
BCC	Rak podstawnkomórkowy skóry (<i>Basal cell carcinoma</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CEM	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
cSCC	Rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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>)



TD Czas trwania leczenia
(*Treatment duration*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC, ang. *Cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W analizie założono, że cemiplimab (CEM) będzie finansowany w ramach programu lekowego. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii oraz którzy będą spełniać kryteria włączenia do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego (w dalszej części populacja docelowa jest określana jako pacjenci z zaawansowanym cSCC).

Liczebność populacji docelowej w danym roku (czyli chorobowość) oszacowano na podstawie danych dotyczących dwóch podgrup pacjentów:

- pacjenci noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC,
- pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując polskie dane epidemiologiczne, dane z odnalezionych badań zagranicznych dotyczących przebiegu choroby, dane dotyczące przeżycia chorych z populacji docelowej oraz uzyskanej opinii ekspertów. Na podstawie opinii określono także przewidywane rozpowszechnienie CEM w pierwszej podgrupie populacji docelowej w przypadku jego dostępności w ramach proponowanego programu lekowego. W drugiej podgrupie przyjęto maksymalne rozpowszechnienie CEM.

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczonych wg opinii ekspertów najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. *best available therapy*), która jest dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta (tj.: leczenie paliatywne obejmujące operację, radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, **z/bez** chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny - schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl),
- scenariusz nowy, w którym dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego będzie dostępne leczenie CEM w miejsce terapii BAT.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków (CEM, chemioterapia), podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, terapii paliatywnej, leczenia po progresji, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej. Modelowanie kosztów w niniejszej analizie opiera się na wynikach i metodyce zaczerpniętej z opracowanej analizy ekonomicznej.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

■ Wyniki

Populacja

Na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii polskich ekspertów z dziedziny onkologii i dermatologii oszacowano, iż w pierwszym roku finansowania cemiplimabu z budżetu płatnika publicznego można oczekiwać [REDACTED] pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry. Będą to zarówno chorzy zdiagnozowani w latach wcześniejszych oczekujący na dostęp do nowoczesnej terapii, jak również pacjenci nowozdiagnozowani. W kolejnych latach prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie [REDACTED] oraz [REDACTED] i będą to wyłącznie chorzy nowozdiagnozowani. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie CEM w danym roku wyniesie [REDACTED]

Scenariusz istniejący

Aktualnie pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego lub radykalnej radioterapii są pozbawieni możliwości skutecznego leczenia. Najlepszą dostępną terapię stanowi leczenie paliatywne oraz, u części chorych, chemioterapia oparta na związkach platyny, która nie jest zarejestrowana do leczenia cSCC, jak również nie posiada wiarygodnych dowodów potwierdzających jej skuteczność. W przypadku utrzymania aktualnej sytuacji:

- [REDACTED]

Warto zwrócić uwagę na fakt, iż wydatki te nie przyczyniają się do poprawy zdrowia i jakości życia pacjentów, a tak prowadzona terapia ma na celu wyłącznie charakter paliatywny.

Scenariusz nowy

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania CEM ze środków publicznych w populacji docelowej da szansę chorym o niezaspokojonych dotychczas potrzebach medycznych na dostęp do skutecznej i nowoczesnej terapii, dzięki której możliwe będzie uzyskanie wydłużenia przeżycia całkowitego i poprawa jego jakości.

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii da szansę chorym na wydłużenie przeżycia całkowitego i poprawę jego jakości.

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC, ang. *Cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego [2].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych (komparatora) przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej, opisanymi szczegółowo w ramach analizy problemu decyzyjnego [3], aktualnie brak jest wystandaryzowanego sposobu postępowania u pacjentów w zaawansowanych stadiach cSCC, zaś ograniczone dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczące schematów leczenia wykorzystywanych w tej populacji wskazują, iż sposób prowadzenia pacjentów jest silnie zindywidualizowany.

W warunkach polskich, zgodnie z uzyskaną opinią ekspertów [4], aktualną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym cSCC, stanowi najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available therapy*), dostosowana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako:

- leczenie paliatywne 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, CIS ± 5-FU).

Zastosowanie dodatkowej chemioterapii systemowej, która w Polsce opiera się na schemacie CIS ± 5-FU jest możliwe u ■■■■ chorych. U pozostałych ■■■■ chorych stosuje się wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii. Należy zaznaczyć, że zastosowanie dodatkowej chemioterapii nie zmienia charakteru leczenia – nadal jest ono wyłącznie paliatywne. Eksperci kliniczni wskazują [4], iż

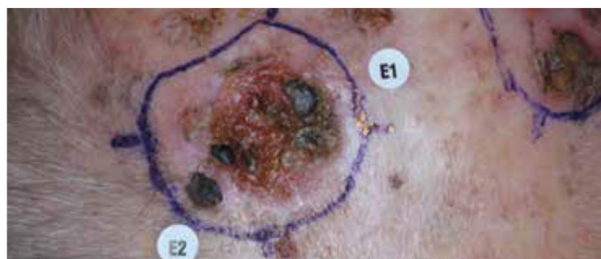
obserwowana skuteczność stosowanego w Polsce leczenia systemowego, tj. chemioterapii opartej na związkach platyny jest niższa niż skuteczność opisywana w dostępnych publikacjach (Jarkowski 2016) zwłaszcza w zakresie przeżycia wolnego od progresji (szczegóły w analizie problemu decyzyjnego). Ponadto, jak wskazują eksperci kliniczni, leczenie z wykorzystaniem związków platyny jest wysoce toksyczne.

Wskazanie rejestracyjne dla 5-fluorouracylu jest na tyle ogólne, że może obejmować populację docelową. Wskazanie rejestracyjne cisplatyny może obejmować pacjentów z cSCC, zlokalizowanym w obrębie głowy i szyi. 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 [3]. 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).

Produkt leczniczy Libtayo® jest pierwszym lekiem, który został zarejestrowany w populacji pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. W porównaniu do obecnie stosowanych opcji terapeutycznych, jest to pierwszy lek, którego zastosowanie pozwala na uzyskanie realnego efektu zdrowotnego jakim jest przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

Terapia CEM ma wpływ na wizualną ocenę zmian skórnych (Rysunek 1), co przekłada się w istotny sposób na jakość życia pacjentów i stanowi dodatkowy argument za wprowadzeniem jej do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Rysunek 1.
Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych CEM
przed leczeniem



po leczeniu



1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej oraz populacji rejestracyjnej

Populacja docelowa

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2023. Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED], na którą składają się noworozpoznani chorzy z zaawansowanym cSCC w roku 2020 [REDACTED] oraz żyjący chorzy z zaawansowanym cSCC zdiagnozowani przed 2020 (przyjęto, że jest ich tyle samo co w roku 2021 [REDACTED]), którzy będą jednocześnie spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.1).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Populacja	Wartość
Populacja docelowa w tym:	■
1. Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w danym roku	■
2. Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC w danym roku, zdiagnozowani przed rokiem 2020	■

Ze względu na brak finansowania CEM ze środków publicznych w Polsce, prawdopodobnie żaden z pacjentów z populacji docelowej nie rozpocznie leczenia za pomocą tego leku w roku 2020, ani nie rozpoczął leczenia w latach wcześniejszych. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono informacji wskazujących, że w Polsce prowadzone jest leczenie chorych z zaawansowanym cSCC za pomocą CEM.

Populacja rejestracyjna

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym cemiplimab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Wskazanie rejestracyjne nie zawęża populacji pacjentów wg analogicznych kryteriów jak kryteria włączenia/wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego. Tym samym, maksymalna liczba chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, może być wyższa od oszacowanej liczebności populacji docelowej o pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 2.
Liczebność populacji rejestracyjnej dla cemiplimabu w 2020 roku

Populacja	Wartość
Populacja obejmująca chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w tym:	■
1. Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w danym roku	■
2. Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC w danym roku, zdiagnozowani przed rokiem 2020	■

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą BAT w populacji docelowej analizy w 2020 roku wyniosą około 1,70 mln zł.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	1,70 mln zł

Szczegółowe zestawienie wydatków płatnika publicznego znajduje się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Stan aktualny'. Ze względu na brak finansowania cemiplimabu ze środków publicznych w Polsce, obecnie nie są ponoszone przez płatnika koszty związane z finansowaniem tego leku.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że produkt leczniczy Libtayo® będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego w nowo utworzonej grupie limitowej.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [5], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym oraz zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenie, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [6], na wykazie leków refundowanych (w tym w programach lekowych) nie ma leku przeznaczonego do leczenia pacjentów z zaawansowanym cSCC, będącego przeciwciałem monoklonalnym z grupy anty PD-1 (do tej grupy leków należy Libtayo®). Ponadto, jak wskazuje przeprowadzona analiza kliniczna, cemiplimab jest pierwszym lekiem pozwalającym na uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie.

Tym samym, w przypadku rozpoczęcia refundacji cemiplimabu, nie będzie innego leku o zbliżonym do niego mechanizmie działania ani o podobnej skuteczności spełniającego jednocześnie wymienione powyżej kryteria, co wskazuje na konieczność utworzenia nowej grupy limitowej.

1.4. Założenia analizy

BIA została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja CEM będzie mieć miejsce w ramach wnioskowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

W ramach niniejszego opracowania wyznaczono wydatki płatnika publicznego (oraz dodatkowo płatnika publicznego i pacjentów) w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj.

braku finansowania CEM ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia finansowania CEM ze środków publicznych (scenariusz nowy) w latach 2021-2023. Założono, że CEM będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego. Przedstawiono także wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (dla uproszczenia zapisu populacja ta będzie określana w niniejszym dokumencie jako pacjenci z *zaawansowanym* cSCC). Ponadto pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, które zostały przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego [3] oraz są wymienione w rozdziale 2.5.1 niniejszego dokumentu.

Ze względu na czas zdiagnozowania wymienionej powyżej postaci choroby populację docelową analizy podzielono na dwie podgrupy:

- pacjenci noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC,
- pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.

Powyższy podział został uwzględniony w oszacowaniach populacyjnych (chorobowość). Wielkość populacji docelowej została określona w oparciu o możliwie najlepsze dowody naukowe, spośród odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozd. A.1.1). W obliczeniach wykorzystano w pierwszej kolejności polskie dane epidemiologiczne: bazę Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [7], krajowe badanie o charakterze epidemiologicznym (Juszko-Piekut 2014 [8]). Na ich podstawie obliczono liczbę nowych zachorowań na cSCC w kolejnych latach. Liczbę nowych przypadków zaawansowanego cSCC wyznaczono na podstawie zagranicznych badań i rejestrów. Dodatkowo do oszacowania liczby żyjących chorych z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 wykorzystano dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzące z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [1]. Liczbę pacjentów, którzy będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego, obliczono po uwzględnieniu danych z uzyskanej opinii ekspertów [4] lub na podstawie przyjętych założeń.

W scenariuszu istniejącym analizy uwzględniono aktualną praktykę kliniczną w Polsce (rozd. 1.2.1, BAT) na którą składają się: u wszystkich pacjentów leczenie paliatywne (paliatywna operacja, paliatywna radioterapia, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne) oraz dodatkowo u ■■■■ pacjentów chemioterapia systemowa o charakterze paliatywnym za pomocą schematu CIS ± 5-FU. Zgodnie z analizą ekonomiczną [1], czas trwania takiej chemioterapii wynosi maksymalnie 3 miesiące (3 cykle). Tym samym w ramach BIA założono, że w scenariuszu istniejącym pacjenci z populacji docelowej:

- noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC:

- [REDACTED] otrzyma leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią za pomocą CIS ± 5-FU (trwającą maksymalnie 3 miesiące, o ile w trakcie jej stosowania nie wystąpi dalsza progresja choroby),
- [REDACTED] otrzyma wyłącznie leczenia paliatywne,
- żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021, otrzymają wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii (założono, że ewentualna chemioterapia zakończyła się przed rokiem 2021).

W scenariuszu nowym przyjęto, że leczenie cemiplimabem w ramach nowego programu lekowego rozpocznie docelowo:

- [REDACTED] pacjentów, u których zostanie rozpoznany przerzutowy lub miejscowo zaawansowany cSCC niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, odpowiednio w latach 2021-2023;
- [REDACTED] pacjentów, żyjących z zaawansowanym cSCC, którzy zostali zdiagnozowani przed rokiem 2021 (założonym terminem rozpoczęcia finansowania CEM w ramach programu lekowego).

Założone w analizie rozpowszechnienie terapii cemiplimabem w populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z rakiem kolczystokomórkowym skóry (pacjenci z noworozpoznanym zaawansowanym cSCC) lub przyjęto możliwie maksymalne (pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC zdiagnozowani przed rokiem 2021).

W przypadku wystąpienia progresji choroby podczas terapii CEM stosowane będzie BAT, jak w scenariuszu istniejącym (wyłącznie leczenie paliatywne lub z dodatkową 3-miesięczną chemioterapią (CIS ± 5-FU)).

Czas do wystąpienia progresji oraz przeżycie ogółem (dla BAT oraz dla CEM) oraz czas trwania leczenia CEM przyjęto zgodnie z krzywymi czasu do wystąpienia zdarzeń zaczerpniętymi z opracowanej analizy ekonomicznej [1].

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (CEM, CIS, 5-FU),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty terapii paliatywnej,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Cenę CEM (produkt leczniczy Libtayo®), w tym informacje dotyczące proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS), otrzymano od Zamawiającego. Schemat dawkowania CEM przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [9]. Wartości dla pozostałych kategorii kosztowych przyjęto, analogicznie jak w analizie ekonomicznej [1] lub dokonano odpowiednich modyfikacji na potrzeby BIA, nie zmieniając jednak kosztów jednostkowych.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Baza KRN, Juszko Piekut 2014, Venables 2019, Rowe 1992	[7] [8] [10, 11]
	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021	j.w. Opinia ekspertów Analiza ekonomiczna	- [4] [1]
Udziały opcji terapeutycznych	Postępowanie z pacjentami w scenariuszu istniejącym	Opinia ekspertów Analiza ekonomiczna	[4] [1]
	Rozpowszechnienie CEM w scenariuszu nowym		
Zużycie zasobów i dane kliniczne	Dawkowanie CEM	ChPL Libtayo	[9]
	Dawkowanie i maksymalny czas leczenia CIS ± 5-FU		
	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas trwania leczenia CEM	Analiza ekonomiczna	[1]
Koszty	Cena CEM (L btayo®)	Zamawiający	-
	Pozostałe kategorie kosztowe	Dane NFZ, opinia ekspertów i założenia, analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej	[1]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla CEM jako 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). W ramach obliczeń populację docelową podzielono na dwie podgrupy:
 - a. pacjenci noworozpoznani w danym roku, tj. w latach 2021–2023 z zaawansowanym cSCC (nowi pacjenci),
 - b. pacjenci, żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.
2. Na podstawie przeprowadzonego przeszukania źródeł danych (rozdz. A.1), opinii ekspertów [4] oraz danych z analizy ekonomicznej [1] oszacowano prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od stycznia 2021 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na miesięczne cykle (razem 12 cykli w ciągu roku):
 - a. noworozpoznani pacjenci, którzy zostaną zdiagnozowani w rozważanym stadium choroby w latach 2021–2023, są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych cyklach / miesiącach danego roku,
 - b. pacjenci, którzy zostali zdiagnozowani w rozważanym stadium choroby przed rokiem 2021, są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych miesiącach roku 2021 (który będzie pierwszym rokiem refundacji).
3. Określono sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej w kolejnych miesięcznych cyklach od włączenia do leczenia (do obliczeń), osobno dla każdej z dwóch zdefiniowanych podgrup.
4. Na podstawie opinii ekspertów lub przyjętego założenia określono przewidywane rozpowszechnienie CEM w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji ze środków publicznych w Polsce.
5. Określono schematy dawkowania leków oraz wartości uwzględnionych kategorii kosztowych (koszt leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii, terapii paliatywnej, leczenia po progresji, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2023:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania CEM ze środków publicznych,

- b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu CEM ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe ze strony płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. 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 [12], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leczenie.

Ze względu na charakterystykę analizowanej jednostki chorobowej u wszystkich pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie o charakterze paliatywnym (rozdz. 1.2.1), którego nie wszystkie składowe są w 100% refundowane przez płatnika publicznego. Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów są koszty leków przeciwbólowych i opatrunków. Ze względu na zakładany sposób finansowania cemiplimabu (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania chemioterapii systemowej wg schematu CIS ± 5-FU (katalog chemioterapii, leczenie szpitalne [1]) współpłacenie pacjenta nie obejmuje tych leków oraz procedur związanych z ich stosowaniem.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt leczniczy Libtayo® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach wnioskowanego programu lekowego, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [13] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

Zgodnie z założeniami analizy (rozdz. 2.6) nowy stan równowagi, rozumiany jako osiągnięcie docelowego rozpowszechnienia CEM zostanie osiągnięty [REDACTED]

[REDACTED]. Z tego powodu uznano za właściwe przedstawienie wyników analizy w horyzoncie 3-letnim.

2.5. Populacja docelowa

2.5.1. Wprowadzenie

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 oraz którzy będą spełniać kryteria włączenia do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tak jak dotychczas, dla uproszczenia zapisu populacja ta jest określana w niniejszym rozdziale jako pacjenci z zaawansowanym cSCC.

W poniższej tabeli wymieniono szczegółowe kryteria włączenia (muszą być spełnione łącznie) do proponowanego programu lekowego [2]. Dodatkowo przedstawiono kryteria wyłączenia z programu.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego [dane poufne]

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria wyłączenia z programu lekowego
[Redacted content]	[Redacted content]

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), odnalezionych polskich i zagranicznych badań epidemiologicznych i rejestrów oraz danych dotyczących przeżycia całkowitego w populacji docelowej pochodzących z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [1]. Ponadto, wykorzystano opinie ekspertów klinicznych uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [4]. W ramach przeprowadzonych oszacowań, tam gdzie było możliwe, w pierwszej kolejności wykorzystano dane z odnalezionych badań i rejestrów, zaś dane uzyskane w ramach badania ankietowego posłużyły do walidacji odnalezionych danych. Jeżeli było konieczne przyjmowano także odpowiednie założenia.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania oraz odnalezionych danych znajduje się w aneksie (rozdz. A.1–A.2).

W obliczeniach analizy populację docelową (oraz szacowaną chorobowość) podzielono na dwie podgrupy, ze względu na moment zdiagnozowania zaawansowanego cSCC:

- pacjenci noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC,
- pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.

Łączna liczebność populacji docelowej w roku 2021 będzie równa sumie liczebności obu powyższych podgrup, zaś w roku 2022 i 2023 będzie równa liczebności pierwszej podgrupy.

2.5.2. Noworozpoznany zaawansowany cSCC w latach 2021-2023

Wielkość pierwszej z wymienionych podgrup populacji chorych z zaawansowanym cSCC obliczono w następujący sposób:

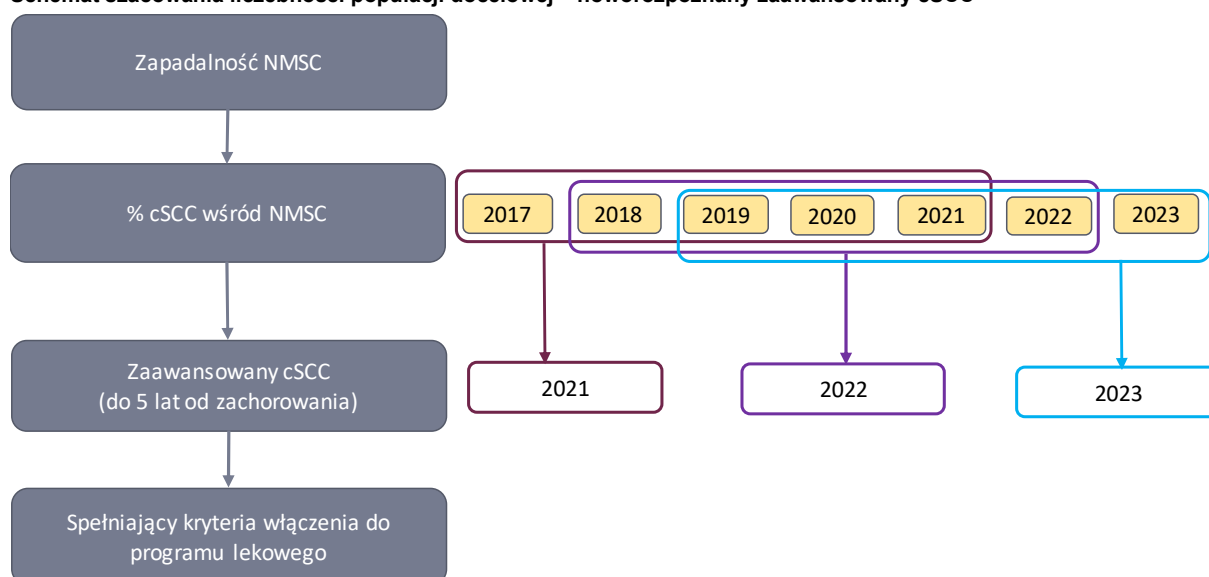
1. oszacowana została roczna liczba nowych zachorowań dla rozpoznania *Inne nowotwory złośliwe skóry* (NMSC, ang. *Nonmelanoma skin cancer*), tj. kodu C44 wg klasyfikacji ICD-10 (w podziale na płeć i grupy wiekowe);
2. oszacowano szczegółowy odsetek cSCC wśród nowych zachorowań NMSC (osobny dla płci i grup wiekowych), co pozwoliło na wyznaczenie liczby nowych zachorowań na cSCC w kolejnych latach;
3. na podstawie danych dotyczących przebiegu choroby:
 - a. oszacowano odsetek, a następnie liczbę pacjentów, u których wystąpi progresja cSCC do postaci zaawansowanej w pierwszym i kolejnych latach od zachorowania,
 - b. przyjęto założenie, że progresja do postaci zaawansowanej choroby może wystąpić w ciągu pierwszych pięciu lat od zachorowania, co jest zbieżne z wynikami / wnioskami odnalezionych badań;
4. wskazano odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego / populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę założenie opisane w punkcie 3, na potrzeby szacowania liczby pacjentów z pierwszej podgrupy populacji docelowej konieczne było wskazanie liczby nowych zachorowań począwszy od roku 2017 (na tym etapie obliczenia prowadzone są na danych rocznych), gdyż zgodnie z założeniem, progresja do postaci zaawansowanej cSCC:

- w roku 2021 wystąpi u chorych z cSCC, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2017-2021,
- w roku 2022 wystąpi u chorych z cSCC, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2018-2022,
- w roku 2023 wystąpi u chorych z cSCC, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2019-2023.

Na poniższym schemacie przedstawiono sposób szacowania liczby pacjentów z pierwszej podgrupy populacji docelowej, którzy zostaną zdiagnozowani z zaawansowanym cSCC. W dalszej części rozdziału wymieniono źródła danych oraz założenia, na podstawie których oszacowano liczebność populacji w kolejnych krokach obliczeniowych. Szczegółowy opis danych znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.1–A.1.2.5).

Rysunek 2.
Schemat szacowania liczebności populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC



Zapadalność NMSC

Dane o liczbie nowych zachorowań dla rozpoznania NMSC (ICD-10: C44) pochodzą z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Obecnie dostępne są dane za lata 1999-2017. Na ich podstawie metodą regresji liniowej dokonano prognozy liczby zachorowań na kolejne lata, tj. 2018-2022. Prognozy liczby pacjentów dokonano z podziałem na płeć oraz 5-letnie grupy wiekowe. Uzyskana prognozowana liczba nowych zachorowań będzie wzrastać od 13,5 tys. w roku 2017 do 17,1 tys. w roku 2023. Szczegółowy opis danych z bazy KRN oraz metodykę obliczeń przedstawiono w rozdz. A.1.2.1.

Warto zaznaczyć, że wg uzyskanej opinii ekspertów (rozdz. A.1.2.5) liczba nowych zachorowań dla rozpoznania NMSC w kolejnych latach (eksperci wskazywali na lata 2020-2022) wyniesie około 15 tys., a więc wyniki przeprowadzonej prognozy można uznać za zbieżne z uzyskaną opinią.

Odsetek pacjentów z cSCC wśród pacjentów z NMSC

Jako najlepsze źródło danych do oszacowań w warunkach polskich spośród odnalezionych badań uznano publikację Juszko-Piekut 2014 [8], która dodatkowo pozwala na wskazanie odsetka cSCC wśród nowych NMSC w podziale na płeć i grupy wiekowe.

Szczegółowy opis danych z odnalezionego badania oraz obliczeń przedstawiono w rozdz. A.1.2.2. W aneksie przedstawiono również alternatywne dane z innych odnalezionych badań.

Zaawansowany cSCC

Nie odnaleziono polskich źródeł danych, które pozwoliłyby na wskazanie odsetka pacjentów z zaawansowanym cSCC w momencie zachorowania lub u których będzie mieć miejsce progresja do postaci zaawansowanej choroby w kolejnych miesiącach/latach.

Odpowiednie obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z badań zagranicznych dotyczących przebiegu choroby (Venables 2019 [10], Rowe 1992 [11]), na podstawie których określono odsetek pacjentów z przerzutami. Na podstawie wyników przeglądu Rowe 1992 i pozostałych odnalezionych doniesień naukowych (badania Nelson 2017 [14], Hutting 2017 [15]) oraz opinii ekspertów [4] przyjęto, że progresja do postaci przerzutowej choroby może nastąpić maksymalnie w ciągu 5 lat od zachorowania. Ponadto, jak wynika z badania Venables 2019, odsetek chorych z przerzutami w momencie zachorowania jest znikomy, te występują dopiero w kolejnych miesiącach. Tym samym dla uproszczenia obliczeń wyznaczany jest odsetek pacjentów z przerzutami w pierwszym i kolejnych latach od zachorowania.

Ponieważ w odnalezionych badaniach dotyczących przebiegu choroby nie analizowano wystąpienia progresji do postaci choroby miejscowo zaawansowanej, która nie będzie możliwa do leczenia metodami radykalnymi (radykalne leczenie chirurgiczne, radykalna radioterapia), w kolejnym kroku uzyskane na wcześniejszym etapie odsetki przeskalowano na podstawie danych dotyczących charakterystyki pacjentów z badania klinicznego EMPOWER-CSCC-1, oceniającego skuteczność terapii CEM w populacji docelowej [9, 16]. Finalnie uzyskano, że wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z cSCC progresja do postaci zaawansowanej choroby będzie mieć miejsce u:

- 2,29% chorych w pierwszym roku od zachorowania,
- 1,26% chorych w drugim roku od zachorowania,
- 0,72% chorych w trzecim roku od zachorowania,
- 0,09% chorych w czwartym roku od zachorowania,
- 0,33% chorych w piątym roku od zachorowania (łącznie w ciągu 5 lat od zachorowania zaawansowana postać choroby wystąpi u 4,69% chorych).

Szczegółowy opis danych z odnalezionych badań oraz przeprowadzonych obliczeń znajduje się w rozdz. A.1.2.3. W aneksie przedstawiono również alternatywne wartości dla powyższych odsetków.

Warto zaznaczyć, że wg uzyskanej opinii ekspertów (rozdz. A.1.2.5) wśród nowo zdiagnozowanych chorych z cSCC leczenie radykalne nie jest możliwe u [REDACTED] chorych, zaś w kolejnych latach odsetek pacjentów z nawrotem choroby po takim leczeniu wyniesie [REDACTED] i spośród pacjentów z nawrotem u kolejnych [REDACTED] nie będzie możliwości radykalnej terapii [REDACTED]. Tym samym skumulowany odsetek progresji do postaci zaawansowanej choroby wg danych wskazanych przez ekspertów klinicznych wyniesie [REDACTED]. Tym samym można stwierdzić, że zastosowana metoda obliczeń nie będzie prowadzić do zaniżenia liczebności populacji docelowej.

Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych pozwalających na wskazanie odsetka pacjentów wśród nowych pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy będą spełniać jednocześnie wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (oprócz zaawansowanej postaci cSCC m.in. adekwatna wydolność narządowa). Z tego względu dla chorych, u których wystąpi progresja do postaci zaawansowanej choroby w latach 2021-2023 przyjęto arbitralnie, że wszyscy tacy pacjenci będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego. Podejście takie może prowadzić co najwyżej do ewentualnego przeszacowania finalnej liczby nowych chorych z zaawansowanym cSCC, a więc ma charakter konserwatywny.

Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 6.
Oszacowanie populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC – analiza podstawowa

Parametr	Źródło danych	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba nowych NMSC	KRN, prognoza	13 478	14 550	15 064	15 579	16 093	16 608	17 122
Liczba nowych cSCC	Juszko-Piekut 2014 [8]	2 622	2 828	2 928	3 028	3 128	3 228	3 428
Liczba nowych zaawansowanych cSCC	Venables 2019 [10], Rowe 1992 [11], badanie kliniczne EMPOWER-CSCC-1 [9, 16], założenia	-	-	-	-	142 ^a	147 ^b	152 ^c
Spełniających kryteria włączenia do programu lekowego		■	■	■	■	■	■	■

a) obliczone jako $2\,622 \times 0,33\% + 2\,828 \times 0,09\% + 2\,928 \times 0,72\% + 3\,028 \times 1,26\% + 3\,128 \times 2,29\%$

b) obliczone jako $2\,828 \times 0,33\% + 2\,928 \times 0,09\% + 3\,028 \times 0,72\% + 3\,128 \times 1,26\% + 3\,228 \times 2,29\%$

c) obliczone jako $2\,928 \times 0,33\% + 3\,028 \times 0,09\% + 3\,128 \times 0,72\% + 3\,228 \times 1,26\% + 3\,428 \times 2,29\%$

2.5.3. Żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021

Wielkość drugiej z wymienionych podgrup populacji z zaawansowanym cSCC obliczona została w następujący sposób:

1. analogicznie jak dla pierwszej z podgrup obliczono kolejno (pkt. 1-3 oszacowań z rozdz. 2.5.2):
 - a. roczną liczbę nowych zachorowań dla rozpoznania NMSC przed rokiem 2021,
 - b. liczbę / odsetek cSCC wśród nowych zachorowań NMSC,
 - c. liczbę / odsetek pacjentów, u których wystąpi progresja cSCC do postaci zaawansowanej choroby (analogicznie jak poprzednio maksymalnie w piątym roku od zachorowania);
2. na podstawie krzywej przeżycia dla BAT z analizy ekonomicznej [1] oszacowano liczbę pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy będą żyć w kolejnych latach od wystąpienia progresji do zaawansowanej postaci cSCC, w tym w roku 2021;

3. na podstawie opinii ekspertów [4] oraz przyjętego założenia określono liczbę pacjentów z tej podgrupy, którzy będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego. Finalna liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia wynika ze stanu sprawności, który utożsamiany jest:
 - a. z ogólnym stanem sprawności mierzonym w skali ECOG,
 - b. czasem trwania zaawansowanej postaci choroby.

Wg krzywej przeżycia dla terapii BAT w analizie ekonomicznej, maksymalne przeżycie chorych z zaawansowanym cSCC może być równe nawet 30 lat. W praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę fakt, że średni wiek chorego w momencie zdiagnozowania zaawansowanego cSCC jest wyższy niż 70 lat, tak długie przeżycie wydaje się być nierealne. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego oczekiwane przeżycie dla 70-latka wynosi niespełna 13 lat dla mężczyzn oraz 16 lat dla kobiet [17]; dodatkowo większość chorych z populacji docelowej stanowią mężczyźni [1].

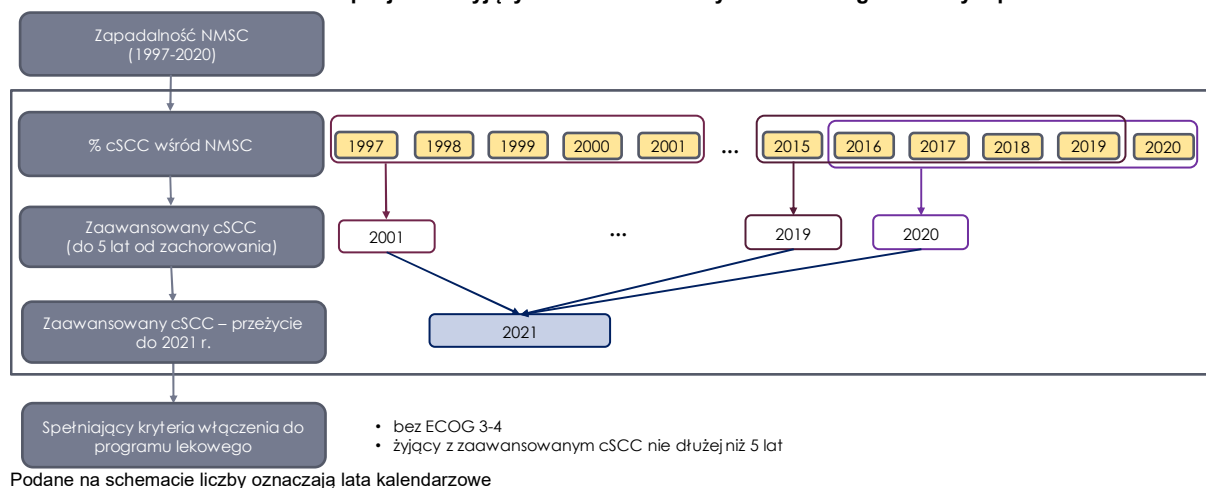
Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie danych na potrzeby BIA przyjęto, że możliwy maksymalny czas przeżycia w zaawansowanej postaci choroby wynosi 20 lat. Wg krzywej przeżycia z analizy ekonomicznej po 20 latach przeżycie całkowite wynosi mniej niż 4%. Możliwe wg tej krzywej dłuższe niż 20-letnie przeżycie chorego z zaawansowanym nowotworem jest raczej konsekwencją metod ekstrapolacji krzywych przeżycia (nie osiągają wartości zerowych) niż zdarzeniem prawdopodobnym w praktyce klinicznej. Należy zaznaczyć, że ewentualne maksymalnie 20-letnie przeżycie dotyczy wyłącznie pojedynczych chorych.

O ile w oszacowaniach populacyjnych ucięcie krzywej po krótszym okresie czasu mogłoby doprowadzić do niedoszacowania liczby żyjących chorych z zaawansowanym cSCC, o tyle należy mieć na uwadze, że wraz z czasem trwania choroby będzie pogarszać się ogólny stan zdrowia. Z tego powodu, w ramach BIA przyjęto, że ze względu na ogólny stan zdrowia do populacji docelowej będą kwalifikować się chorzy, u których zaawansowana postać cSCC nie trwa dłużej niż 5 lat.

Na podstawie danych z odnalezionych badań dotyczących progresji choroby oraz opinii ekspertów przyjęto założenie o maksymalnym 5-letnim czasie od diagnozy do progresji do postaci zaawansowanej cSCC oraz następnie maksymalnie 20-letnim przeżyciu z zaawansowanym cSCC, przanalizowano dane epidemiologiczne począwszy od roku 1997 (na tym etapie obliczenia prowadzone są na danych rocznych). Należy przy tym pamiętać, że ze względu na poczynione założenie, do populacji docelowej kwalifikują się wyłącznie chorzy żyjący z zaawansowanym cSCC nie dłużej niż 5.

W dalszej części rozdziału wymieniono źródła danych oraz założenia, na podstawie których oszacowano liczebność populacji w kolejnych krokach obliczeniowych. Szczegółowy opis danych znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.1–A.1.2.5). Na poniższym diagramie przedstawiono sposób szacowania liczby pacjentów z drugiej podgrupy populacji docelowej.

Rysunek 3.
Schemat szacowania liczebności pacjentów żyjących z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021



Zapadalność NMSC

Dane o liczbie nowych zachorowań dla rozpoznania NMSC, analogicznie jak dla pierwszej podgrupy populacji docelowej (ICD-10: C44), pochodzą z bazy KRN. Szczegółowy opis danych z bazy KRN oraz metodykę obliczeń przedstawiono w rozdz. A.1.2.1.

% cSCC wśród NMSC

Analogicznie jak dla pierwszej podgrupy populacji docelowej wykorzystano dane z polskiego badania Juszeko-Piekut 2014 [8]. Szczegółowy opis danych z odnalezionego badania oraz obliczeń przedstawiono w rozdz. A.1.2.2.

Zaawansowany cSCC

W obliczeniach wykorzystano analogiczne dane jak dla pierwszej podgrupy populacji docelowej.

Przeżycie pacjentów z zaawansowanym cSCC

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie przeżycia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Z tego względu wykorzystano wyestymowaną długoterminową krzywą przeżycia pochodzącą z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [1]. Wykorzystano krzywą dla komparatora, tj. BAT, ze względu na fakt, że jest to obecny standard postępowania w Polsce.



Szczegółowe wartości dla odsetka żyjących w kolejnych latach od zdiagnozowania zaawansowanego cSCC znajdują się w rozdziale A.1.2.4.

Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego

Nie odnaleziono danych pozwalających na wskazanie wśród pacjentów z zaawansowanym cSCC z lat poprzednich, którzy nadal żyją w 2021 roku, odsetka pacjentów, którzy będą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Należy zwrócić uwagę na szczegółowe kryteria włączenia / wyłączenia pacjentów do / z leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego (Tabela 5). [REDACTED]

O ile powyższa kwestia mogła zostać pominięta w pierwszej podgrupie populacji docelowej, o tyle jej pominięcie w analizowanej tutaj drugiej podgrupie doprowadziłoby do znacznego przeszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej. Z tego względu, w celu obliczenia docelowej liczby żyjących pacjentów z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 przyjęto następujące założenia:

- [REDACTED]
- do leczenia za pomocą CEM będą kwalifikować się chorzy, u których zaawansowana postać cSCC nie trwa dłużej niż 5 lat.

Przyjęcie powyższych założeń pozwala wykluczyć z populacji docelowej chorych z drugiej podgrupy, którzy najprawdopodobniej nie będą spełniać kryteriów włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Wg uzyskanej opinii ekspertów (rozdz. A.1.2.5), około [REDACTED] z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 będzie charakteryzować się [REDACTED]

[REDACTED]. W dalszych obliczeniach przyjęto, że odsetek ten jest taki sam, bez względu na to, jak długo chory znajduje się w stanie zdrowia zaawansowany cSCC. Dodatkowo, zgodnie z analizą ekonomiczną [1] po 5 latach od zdiagnozowania zaawansowanej postaci cSCC odsetek pacjentów bez dalszej progresji choroby dla BAT wynosi mniej niż 2%.

Podsumowanie

Szczegółowe dane i obliczenia dla poszczególnych lat znajdują się w pliku obliczeniowym BIA na arkuszu 'Populacja' (nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie ze względu na znaczną liczbę wartości, które należałoby zamieścić, co byłoby mało czytelne). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 7.
Oszacowanie populacji docelowej – żyjący z zaawansowanym cSCC – analiza podstawowa

Parametr	Źródło danych	1997–2020	Żyjący w roku 2021
Liczba nowych NMSC	KRN, prognoza	234 493 ^a	-
Liczba nowych cSCC	Juszko-Piekut 2014 [8]	43 418 ^b	-
Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym cSCC	Venables 2019 [10], Rowe 1992 [11], badanie kliniczne EMPOWER-CSCC-1 [9, 16], założenia	1 909 ^c	-
Przeżycie chorych z zaawansowanym cSCC	Krzywa OS z analizy ekonomicznej [1]	-	■
Spełniający kryteria włączenia do programu lekowego			■

b) wartość skumulowana, w kolejnych latach liczba zachorowań rośnie od 5 302 w roku 1997 do 15 579 w roku 2020

b) wartość skumulowana, w kolejnych latach liczba zachorowań rośnie od 880 w roku 1997 do 3 028 w roku 2020

c) wartość skumulowana, w kolejnych latach liczba nowych chorych z zaawansowanym cSCC rośnie od 20 w roku 1997 do 137 w roku 2020

2.5.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń, w ramach których oszacowano wielkość populacji docelowej.

Tabela 8.
Oszacowanie populacji docelowej – podsumowanie – analiza podstawowa

Podgrupa	2021	2022	2023
Populacja docelowa, w tym:	■	■	■
3. Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	■	■	■
4. Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021	■		

W ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości. Szczegóły oszacowań przy uwzględnieniu wartości alternatywnych znajdują się w aneksie (rozd. A.1.3). W poniższej tabeli przedstawiono ich podsumowanie.

Tabela 9.
Oszacowanie populacji docelowej w latach 2021-2023 – podsumowanie – analiza wrażliwości

Podgrupa / wariant	2021	2022	2023
Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023			
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■
Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021			
Wariant maksymalny	■	■	■

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Aktualny sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej analizy określono na podstawie opinii ekspertów [4] oraz z uwzględnieniem założeń analizy ekonomicznej [1].

W scenariuszu istniejącym założono, że pacjenci z populacji docelowej:

- noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC (tj. w latach 2021–2023):
 - ■■■■■■ otrzyma wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii,
 - ■■■■■■ otrzyma leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym wg schematu CIS ± 5-FU trwającą przez maksymalnie 3 miesiące (po tym czasie stosowanie będzie wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii).
- żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021, otrzymają wyłącznie leczenie paliatywne bez chemioterapii (założono, że ewentualna chemioterapia zakończyła się przed rokiem 2021).

2.6.2. Scenariusz nowy

Pacjenci z noworozpoznanym cSCC w latach 2021–2023

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych pozwalających na wskazanie prognozowanego rozpowszechnienia CEM w populacji docelowej analizy. Jedynym potencjalnym źródłem danych jest uzyskana opinia ekspertów [4], zgodnie z którą w przypadku dostępności do leczenia CEM takie leczenie otrzyma ■■■■■■ pacjentów z populacji docelowej. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto założenie, że takie rozpowszechnienie CEM będzie mieć miejsce od początku jego refundacji – wobec niewielkiej liczebności populacji docelowej prawdopodobnie nie będą występować istotne ograniczenia, które uniemożliwiłyby szybkie wdrożenie nowego leczenia.

W przypadku wystąpienia progresji choroby pomimo leczenia CEM, zgodnie z opinią ekspertów, [] pacjentów zastosuje leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią systemową (CIS ± 5-FU), zaś [] wyłącznie leczenie paliatywne (analogicznie jak w scenariuszu istniejącym).

Dla pozostałych [] pacjentów, którzy nie otrzymają CEM, schemat postępowania jest taki sam jak w scenariuszu istniejącym.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przyjętych założeń dotyczących udziałów opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym.

Tabela 10.
Udziały opcji terapeutycznych – noworozpoznany zaawansowany cSCC – scenariusz nowy, wariant podstawowy

Leczenie w momencie włączenia do obliczeń/populacji		Dalsze postępowanie po progresji choroby	
Rodzaj leczenia	Odsetek	Rodzaj leczenia	Odsetek
CEM	70%	CEM	[]
		BAT	[]
BAT	30% ^a	CEM	[]
		BAT	[]

a) u połowy pacjentów z dodatkową chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym (CIS ± 5-FU)

b) u wszystkich pacjentów bez doda kowej chemioterapii systemowej

Biorąc pod uwagę założone [] rozpowszechnienie CEM, liczba pacjentów z pierwszej podgrupy populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie, wyniesie [] w pierwszym, [] w drugim oraz [] w trzecim roku refundacji CEM.

W ramach analizy wrażliwości (wariant C) przeprowadzono obliczenia przy założeniu maksymalnego 100% udziału CEM w populacji docelowej (każdy pacjent z pierwszej podgrupy populacji docelowej otrzyma leczenie za pomocą CEM).

Pacjenci z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021

W ramach analizy przyjęto założenie, że do leczenia CEM zakwalifikują się wszyscy pacjenci z drugiej podgrupy populacji docelowej niniejszej analizy [] oraz że włączanie do leczenia będzie mieć miejsce równomiernie w ciągu pierwszego roku refundacji. Tym samym do leczenia CEM w każdym miesiącu 2021 roku włączanych będzie około [] kolejnych pacjentów []

W przypadku wystąpienia progresji choroby pomimo leczenia CEM, zgodnie z opinią ekspertów, [] pacjentów zastosuje leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią systemową (CIS ± 5-FU), zaś [] wyłącznie leczenie paliatywne (analogicznie jak w scenariuszu istniejącym).

Tabela 11.
Udziały opcji terapeutycznych – żyjący z zaawansowanym cSCC – scenariusz nowy, wariant podstawowy

Leczenie w momencie włączenia do obliczeń/populacji		Dalsze postępowanie po progresji choroby	
Rodzaj leczenia	Odsetek	Rodzaj leczenia	Odsetek
CEM	100%	CEM	1
		BAT	█

a) u połowy pacjentów z dodatkową chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym (CIS ± 5-FU)

2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne

2.7.1. Cemiplimab

Dawkowanie

Dawkowanie CEM określono zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Libtayo®, tj. 350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

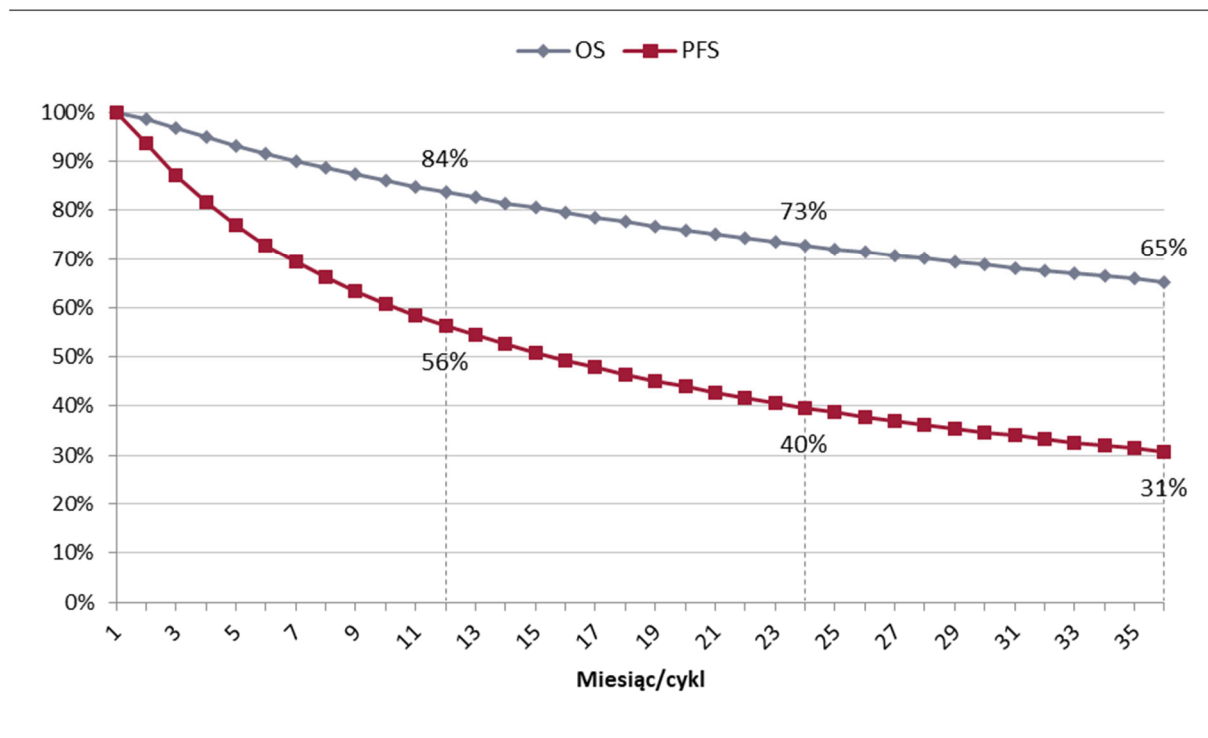
Leczenie paliatywne

Zgodnie z uzyskaną opinią ekspertów [4], również w przypadku stosowania CEM pacjenci będą stosować leczenie paliatywne. Zgodnie z przyjętym założeniem, analogicznie jak w analizie ekonomicznej [1], rodzaj leczenia paliatywnego jest taki sam zarówno dla terapii CEM jak i dla terapii BAT. Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.7.2.

Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji

Krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) dla CEM zostały przyjęte na podstawie obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej [1] (w modelu obliczeniowym analizy ekonomicznej wartości OS i PFS w kolejnych cyklach znajdują się na arkuszu 'Arm1').

Na poniższym wykresie zaprezentowano wartości dla parametrów OS i PFS uwzględnione w BIA (█).



Szczegółowe wartości liczbowe dla parametrów OS i PFS w kolejnych cyklach przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3.1).

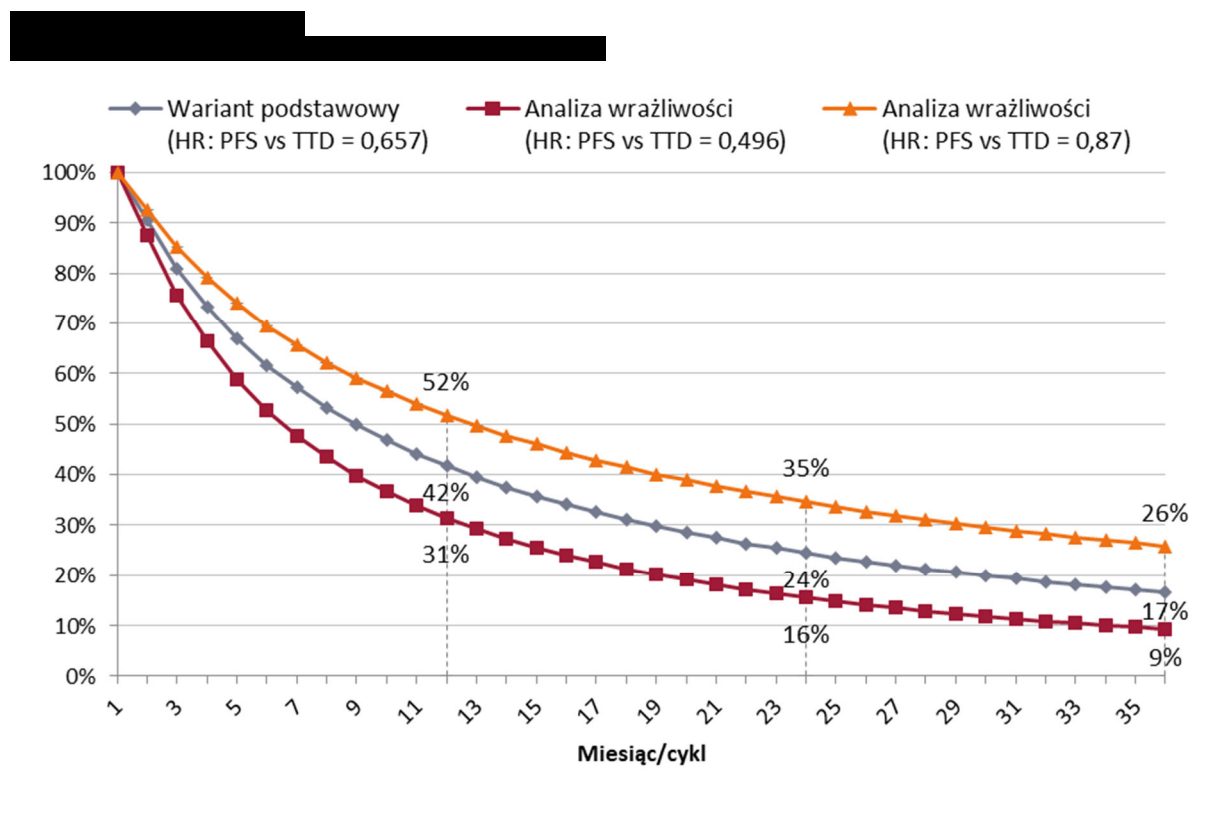
W ramach niniejszej analizy założono, że pacjenci którzy zostali włączeni do populacji docelowej, są przypisani do stanów określanych jako „przed progresją” lub „progresja” na podstawie krzywej PFS. Do każdego z tych stanów przypisany został adekwatny koszt monitorowania terapii i stanu zdrowia pacjentów. Ponadto pacjenci, którzy przejdą do stanu „progresja” rozpoczynają leczenie zgodnie z najlepszą dostępną obecnie metodą postępowania (BAT), na które składa się leczenie paliatywne (██████████) ± chemioterapia systemowa (██████████). Z kolei na podstawie danych dla OS określany jest czas zgonu i po jego wystąpieniu nie są naliczane dalsze koszty. W miesiącu (cyklu) poprzedzającym zgon naliczany jest koszt opieki terminalnej.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia (TD, ang. *treatment duration*) dla CEM przyjęto na podstawie obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej [1], w której czas trwania terapii jest liczony na podstawie krzywej PFS zmodyfikowanej o stosowną wartość współczynnika hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) określającego relację pomiędzy PFS a kontynuacją leczenia (szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej, w modelu obliczeniowym analizy ekonomicznej wartości TD w kolejnych cyklach znajdują się na arkuszu 'Arm1').

W ramach analizy wrażliwości BIA (wariant D) zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem alternatywnych wartości TD, analogicznie jak w analizie ekonomicznej (krzywa TD po uwzględnieniu wyższej lub niższej w stosunku do wariantu podstawowego wartości współczynnika HR określającej relację PFS vs kontynuacja leczenia).

Na poniższym wykresie zaprezentowano wartości dla parametru TD uwzględnione w poszczególnych wariantach BIA (██████████).



Szczegółowe wartości liczbowe dla parametru TD w kolejnych cyklach zamieszczono w aneksie (rozd. A.3.1).

W obliczeniach analizy na podstawie danych dla TD obliczane są koszty leczenia, na które składają się koszt leku oraz jego podania.

2.7.2. BAT

Czas trwania leczenia (chemioterapia systemowa)

Zgodnie z przedstawionymi poprzednio założeniami (rozd. 1.2.1, 1.4, 2.6) ██████████ pacjentów z noworozpoznanym zaawansowanym cSCC w ramach BAT otrzyma systemową chemioterapię wg schematu CIS ± 5-FU, która będzie trwać maksymalnie 3 miesiące / cykle (schemat dawkowania CIS i

5-FU oraz parametry wpływające na średnią dawkę leków, niezbędne do oszacowania kosztów, przedstawiono w rozdz. 2.8.1.2).

Takie samo założenie przyjęto w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości (wariant E) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu czasu trwania leczenia schematem CIS ± 5-FU równego maksymalnie 6 miesięcy, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej [1].

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku terapii BAT składającej się z leczenia paliatywnego oraz dodatkowej chemioterapii systemowej, ta ostatnia trwa tylko przez 3 miesiące (lub 6 miesięcy w analizie wrażliwości), zaś po tym czasie stosowane jest już wyłącznie leczenie paliatywne.

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach BIA przyjęto założenie, że w drugiej podgrupie pacjentów z populacji docelowej (zaawansowany cSCC zdiagnozowany przed rokiem 2021) w ramach BAT stosowane jest wyłącznie leczenie paliatywne, zaś ewentualna chemioterapia systemowa zakończyła się w latach wcześniejszych.

Leczenie paliatywne

W analizie przyjęto – zgodnie z opinią ekspertów [4] – że na każdym etapie BAT składa się z leczenia o charakterze paliatywnym (z ewentualnie dodaną chemioterapią systemową).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki ankiety dotyczącej rodzaju terapii paliatywnej stosowanej w ramach najlepszej dostępnej terapii (BAT) u pacjentów z cSCC.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne rodzaje terapii paliatywnej w ramach BAT

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

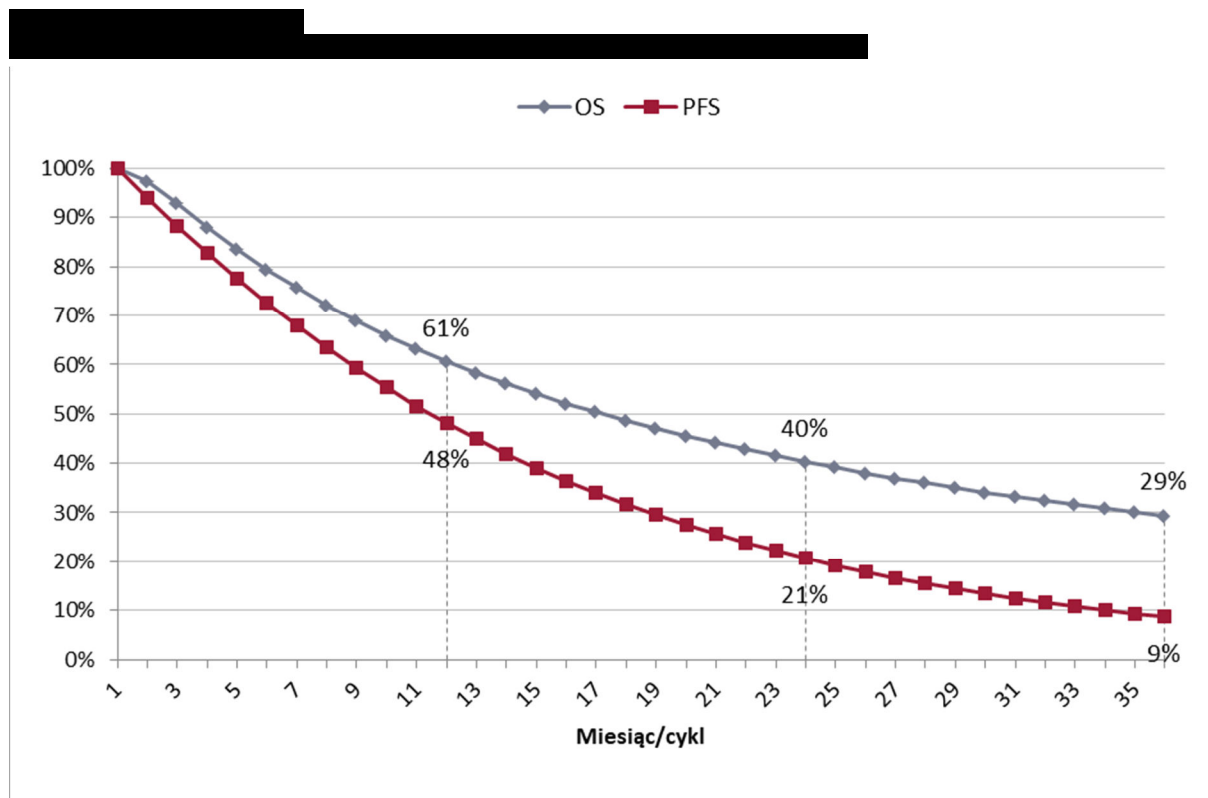
a) zgodnie z opinią ekspertów ■ pacjentów będzie stosować leczenie systemowe

Przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite

W pierwszej podgrupie populacji docelowej (zdiagnozowany zaawansowany cSCC w latach obejmujących horyzont czasowy analizy wpływu na budżet) dane dla OS i PFS dla BAT zostały przyjęte na podstawie obliczeń przeprowadzonych w analizie ekonomicznej [1] (w modelu

obliczeniowym analizie ekonomicznej wartości OS i PFS w kolejnych cyklach znajdują się na arkuszu 'Arm2').

Na poniższym wykresie zaprezentowano wartości dla parametrów OS i PFS uwzględnione w BIA ().



Szczegółowe wartości liczbowe dla parametrów OS i PFS w kolejnych cyklach przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

W ramach niniejszej analizy pacjenci, którzy zostali włączeni do populacji docelowej (pierwsza podgrupa), są przydzieleni do stanów określonych jako „przed progresją” lub „progresja” w oparciu o dane dla PFS. Do każdego z tych stanów przypisany został różny koszt monitorowania. Połowa pacjentów otrzymuje leczenie paliatywne z dodatkową chemioterapią systemową wg schematu CIS ± 5-FU trwającą maksymalnie 3 cykle lub do momentu przejścia do stanu „progresja” (o ile wystąpi wcześniej). Ponadto pacjenci, którzy przejdą w kolejnych cyklach do stanu „progresja”, rozpoczną leczenie typu BAT, na które składa się wyłącznie leczenie paliatywne.

W drugiej podgrupie populacji docelowej przyjęto upraszczające założenie, w ramach którego dla wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie BAT nie analizowano w jakim stanie zdrowia znajduje się dany pacjent. Konsekwencją takiego podejścia jest brak możliwości przypisania różnych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia – zdecydowano się na przypisanie stałego kosztu odpowiadającemu kosztowi monitorowania jak dla stanu „progresja”. Różnica w koszcie monitorowania dla stanów określanych jako „przed progresją” lub „progresja” jest niewielka, a więc

przyjęte założenie nie wpływa na końcowe wyniki analizy Z kolei na podstawie danych dla OS określa się czas zgonu i po jego wystąpieniu nie są naliczane koszty. W miesiącu (cyklu) poprzedzającym zgon naliczany będzie koszt opieki terminalnej.

2.8. Koszty

2.8.1. Koszt leków

2.8.1.1. Cemiplimab

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.8.1.2. Chemioterapia

Jednostkowy koszt cisplatyny (CIS) przyjęto jak w analizie ekonomicznej, tj. 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. [18]. W obliczeniach uwzględniono dane z okresu 01.2019-12.2019 r. Koszt 5-FU, ze względu na sposób jego finansowania, zawiera się w koszcie związanym z jego podaniem – przyjęto że podanie leku odbywa się w ramach hospitalizacji pacjenta związanej z podaniem chemioterapii (por. rozdz. 2.8.2).

Tabela 14.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach chemioterapii (CIS, 5-FU)

Parametr	Wartość
Powierzchnia ciała mężczyzn [m ²]	2,0
Powierzchnia ciała kobiet [m ²]	1,7
Odsetek mężczyzn	83,40%
Koszt 1 mg 5-FU	zawiera się w koszcie podania
Koszt 1 mg CIS	0,52 zł

Ze względu na sposób dawkowania chemioterapii, na potrzeby obliczeń konieczne jest określenie charakterystyki pacjentów ze względu na płeć oraz powierzchnię ciała. Odpowiednie dane przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu EMPOWER-CSCC-1, analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Tabela 15.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach chemioterapii (CIS, 5-FU)

Parametr	Wartość
Powierzchnia ciała mężczyzn [m ²]	2,0
Powierzchnia ciała kobiet [m ²]	1,7
Odsetek mężczyzn	83,40%
Powierzchnia ciała [m ²] - średnia	1,95

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegóły obliczeń miesięcznego kosztu leków w schemacie CIS ± 5-FU przypadającego na jednego pacjenta z modelowanej kohorty (Tabela 16). Średnią dawkę (mg) na pacjenta obliczono po uwzględnieniu schematu dawkowania, powierzchni ciała oraz faktu, że chemioterapia systemowa stosowana jest przez ■■■■ pacjentów.

Tabela 16.
Miesięczny koszt chemioterapii na pacjenta

Substancja	Dawka [mg/m ²]	Średnia dawka na pacjenta [mg]	Koszt substancji	Miesięczny koszt leków w schemacie CIS ± 5-FU
5-FU	1000	975	- ^a	51,16 zł ^a
CIS	100	98	51,16 zł	

a) koszt 5-FU zawiera się w koszcie podania

2.8.2. Koszt podania leków

Ze względu na sposób podania CEM (wlew dożylny oraz zgodnie z ChPL leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych) założono, że podanie leku 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. [19].

Tabela 17.
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

W analizie przyjęto, że podanie chemioterapii będzie odbywać się w ramach hospitalizacji, zaś koszt jej podania określono w oparciu o katalog Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach grupy J47 *Duże guzy skóry* [20].

Tabela 18.
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 [redacted] 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 [redacted].

W poniższej tabeli zestawiono jednostkowe i miesięczne koszty podania CEM i leków w ramach chemioterapii. Należy zaznaczyć, że założenia dotyczące kosztów podania leków przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej [1].

Tabela 19.
Koszty podania leków

Interwencja	Koszt jednostkowy	Koszt miesięczny ^a
CEM	486,72 zł	704,97 zł
BAT (schemat CIS ± 5-FU)	[redacted]	[redacted]

a) obliczony po uwzględnieniu schematów dawkowania

2.8.3. Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii

2.8.3.1. 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 podstawnokomórkowego skóry (B.88 *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego 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 określono na podstawie Zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r.

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 20.
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 podstawnokomórkowego 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	–

a) koszt jednorazowy

2.8.3.2. BAT

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. [21]). 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 21.
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 [22]. Na tej podstawie, podobnie

jak w analizie ekonomicznej, przyjęto, że średnia liczba wizyt monitorujących dla pierwszych 3 lat terapii jest równa 4,1 wizyt rocznie.

Tabela 22.

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

Koszt wizyty dermatologicznej związanej z monitorowaniem terapii określono w oparciu o Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [23] oraz dane z Informatora o umowach NFZ [24]. 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 2019 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 23).*

Tabela 23.

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

2.8.4. Koszt 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 [4]. W ramach terapii paliatywnej uwzględniono paliatywną operację, paliatywną radioterapię, koszty opatrunków, leczenie przeciwbólowe, koszt leków przeciwwymiotnych i kortykosteroidów (rozd. 2.7.2, Tabela 12).

W niniejszej analizie przyjęto analogiczne założenia jak w analizie ekonomicznej [1], tj.:

- pacjenci otrzymujący CEM stosować będą także leczenie paliatywne,
- odsetek pacjentów, u których wykonywane są poszczególne świadczenia w ramach leczenia paliatywnego (bez równoczesnego stosowania chemioterapii systemowej), jest jednakowy niezależnie od stosowania CEM,

- leki przeciwwymiotne i kortykosteroidy stosowane są u pacjentów w okresie podawania chemioterapii, a ich koszt jest rozliczany w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii.

Koszty poszczególnych świadczeń zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24). W przypadku kosztu opatrunków przyjęto założenie, że pacjent w stanie przed progresją zużywa 10 opatrunków na miesiąc, natomiast w stanie po progresji – 12 opatrunków na miesiąc. W ramach analizy wrażliwości (wariant F) przyjęto, że pacjent niezależnie od stadium choroby zużywa 2 opatrunki dziennie, czyli 61 opatrunków na miesiąc. Źródła danych, szczegółowe założenia i obliczenia opisano w analizie ekonomicznej.

Tabela 24.
Koszty świadczeń stosowanych w ramach leczenia paliatywnego

Świadczenie	Częstotliwość naliczania kosztu	Stan	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Paliatywna operacja	Jednorazowo	Przed progresją / po progresji	3 299,37 zł	3 299,37 zł
Paliatywna radioterapia	Miesięcznie	Przed progresją / po progresji	234,33 zł	234,33 zł
Opatrunki	Miesięcznie	Przed progresją	176,28 zł	273,13 zł
		Po progresji	211,53 zł	327,76 zł
		Przed progresją / po progresji (analiza wrażliwości)	1 075,30 zł	1 666,12 zł
Leczenie przeciwbólowe	Miesięcznie	Przed progresją / po progresji	5,18 zł	56,58 zł

Odsetek pacjentów stosujących poszczególne formy leczenia paliatywnego przedstawiono w rozdziale 2.7.2

Na podstawie danych dotyczących zużycia zasobów (rozd. 2.7.2) i powyższych średnich kosztów oszacowano koszt terapii paliatywnej w stanie przed progresją oraz po progresji choroby. Rezultaty obliczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Sumaryczny koszt terapii paliatywnej uwzględniony w obliczeniach

Stan	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Analiza podstawowa		
Przed progresją	243,49 zł	402,54 zł
Po progresji	279,43 zł	459,96 zł
Analiza wrażliwości		
Przed progresją/po progresji	1 160,10 zł	1 866,72 zł

2.8.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. W tabeli poniżej zestawiono przedstawione w analizie ekonomicznej [1] dane o prawdopodobieństwie ich wystąpienia, średnie koszty ich leczenia oraz obliczone sumaryczne koszty ich leczenia.

Tabela 26.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (NFZ)	Prawdopodobieństwo wystąpienia	
		CEM	BAT
Zakażenia skóry	2 222,47 zł	1,6%	0,0%
Anemia	2 094,84 zł	4,2%	7,3%
Neutropenia	2 094,84 zł	0,0%	16,3%
Gorączka neutropeniczna	1 497,13 zł	0,0%	2,6%
Trombocytopenia	2 094,84 zł	0,0%	3,9%
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	1 003,30 zł	0,0%	4,3%
Hipokaliemia	1 688,95 zł	1,0%	3,6%
Hiperkalcemia	1 688,95 zł	1,6%	0,0%
Sumaryczny koszt leczenia		165,94 zł	716,01 zł

2.8.6. Koszt chemioterapii systemowej stosowanej po progresji

Leczenie pacjentów w kolejnej linii terapii określono przyjmując te same założenia co w analizie ekonomicznej, oparte na rezultatach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [4].

Koszt schematu CIS ± 5-FU stosowanego po progresji w terapii CEM będzie taki sam, jak w przypadku stosowania tego schematu w pierwszej linii leczenia. W koszcie leczenia systemowego zawiera się koszt substancji czynnej, koszt podania chemioterapii oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 2.8.1.2, 2.8.2, 2.8.5). Przy założeniu, że pacjenci otrzymają 3 cykle (w analizie wrażliwości 6 cykli) chemioterapii, całkowity koszt leczenia systemowego przypadający na jednego pacjenta wyniesie zatem 4 333,18 zł (przy 6 cyklach 7 950,36 zł).

Modelowanie przebiegu choroby w ramach niniejszej analizy oparto na krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, które nie zawierają dostatecznych informacji do oszacowania liczby nowych pacjentów przechodzących w danym cyklu do stanu po progresji choroby. Z tego względu koszt terapii systemowej w kolejnej linii po CEM przypadający na pacjenta rozłożono równomiernie na liczbę cykli, które średnio pacjent z modelowanej kohorty spędza w stanie po progresji.

W 3-letnim horyzoncie czasowym (zgodnie z BIA) średni czas pozostawania pacjenta w stanie po progresji choroby po leczeniu CEM wynosi 9,9 miesiąca, zatem średni miesięczny koszt chemioterapii systemowej w kolejnej linii po CEM przypadający na 1 pacjenta z populacji docelowej wynosi 437,10 zł.

2.8.7. Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym, który naliczany jest dla każdego pacjenta, u którego nastąpi zgon. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny *osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* [25] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [24]. 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.

Szczegółowe dane oraz obliczony koszt opieki terminalnej przedstawia poniższa tabela. Założenia dotyczące sposobu naliczania kosztu opieki terminalnej są takie same jak w analizie ekonomicznej.

Tabela 27.
Koszt opieki terminalnej

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

2.8.8. Podsumowanie

W analizie wpływu na budżet wyszczególniono następujące kategorie kosztowe:

- miesięczny koszt substancji czynnych (CEM lub CIS ± 5-FU w I linii leczenia),
- miesięczny koszt podania leku,
- jednorazowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (CEM) oraz koszt paliatywnej operacji,
- jednorazowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- miesięczny koszt monitorowania i terapii paliatywnej w stanie przed progresją lub w stanie progresji, obejmujący:
 - wizyty związane z monitorowaniem leczenia / stanu zdrowia,
 - koszt terapii paliatywnej (radioterapia, opatrunki, leki przeciwbólowe),
- miesięczny koszt terapii systemowej (CIS ± 5-FU) stosowanej po progresji,
- jednorazowy koszt opieki terminalnej.

W poniższej tabeli zestawiono koszty przyjęte w analizie wpływu na budżet (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszty przypisane kategoriom uwzględnionym w analizie wpływu na budżet – analiza podstawowa

Kategoria kosztowa	Perspektywa	CEM	BAT	Sposób naliczania
Koszt leków	NFZ, NFZ + pacjent	██████████	██████	██████████
Koszt podania leku	NFZ, NFZ + pacjent	██████	██████████	██████████
Kwalifikacja do programu lekowego	NFZ, NFZ + pacjent	██████	I	██████████
Koszt paliatywnej operacji	NFZ, NFZ + pacjent	██████	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	NFZ, NFZ + pacjent	██████	██████████	██████████
Koszt monitorowania terapii w stanie przed progresją	NFZ	██████	██████████	██████████
	NFZ + pacjent	██████	██████████	██████████
Koszt monitorowania terapii w stanie progresji	NFZ	██████	██████████	██████████
	NFZ + pacjent	██████	██████████	██████████
Koszt terapii systemowej stosowanej po progresji	NFZ, NFZ + pacjent	██████	I	██████████
Koszt opieki terminalnej	NFZ, NFZ + pacjent	██████████	██████████	██████████

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz (wariant F), w którym przyjęto wyższy koszt terapii paliatywnej (wynikający z przyjęcia większego zużycia opatrunków w stosunku do analizy podstawowej – por. rozdz. 2.8.4), co przekłada się na wyższy koszt monitorowania terapii w stanie przed progresją i po progresji choroby. Wartości te zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszt monitorowania terapii w stanach przed progresją i po progresji choroby – analiza wrażliwości

Kategoria kosztowa	Perspektywa	CEM	BAT
Koszt monitorowania terapii w stanie przed progresją	NFZ	██████████	██████████
	NFZ + pacjent	██████████	██████████
Koszt monitorowania terapii w stanie progresji	NFZ	██████████	██████████
	NFZ + pacjent	██████████	██████████

2.9. Obliczenia

W niniejszym rozdziale zestawiono schemat obliczeń w niniejszej analizie. Jak zaznaczono wcześniej (rozdz. 2.1, 2.5), każdy rok analizy został podzielony na 12 miesięcznych cykli oraz pacjenci z populacji docelowej są włączani do obliczeń wg zasad przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zasady prowadzenia obliczeń BIA – populacja i leczenie

Kategoria	Metoda obliczeń	
	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021
Czas włączania do obliczeń	Równomiernie w ciągu roku (zapadalność jest procesem ciągłym), tj. do populacji jest włączanych: <ul style="list-style-type: none"> ok. 11,8 pacjenta w każdym miesiącu 2021 roku (142 osoby / 12 mies.), ok. 12,3 pacjenta w każdym miesiącu 2022 roku (147 osób / 12 mies.), ok. 12,6 pacjenta w każdym miesiącu 2023 roku (152 osób / 12 mies.). 	Równomiernie w ciągu roku, tj. do populacji jest włączanych ok. 10,1 pacjenta w każdym miesiącu 2021 roku (121 / 12 mies.)
Leczenie	BAT lub CEM (rozdz. 2.6), przy czym na terapię BAT składa się leczenie paliatywne ± leczenie systemowe (chemioterapia CIS ± 5-FU).	BAT lub CEM (rozdz. 2.6), przy czym na terapię BAT składa się wyłącznie leczenie paliatywne (chemioterapia CIS ± 5-FU miała miejsce w latach wcześniejszych).

podane liczby pacjentów dotyczą wariantu podstawowego analizy

2.9.1. Pacjenci rozpoczynający leczenie cemiplimabem

Zgodnie z założeniami analizy (rozdz. 2.6) w scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie rozpocznie leczenia CEM. Opisane w niniejszym rozdziale założenia dotyczą wyłącznie scenariusza nowego oraz pacjentów, którzy rozpoczną leczenie CEM w tym scenariuszu.

Tabela 31.
Zasady prowadzenia obliczeń BIA – terapia CEM

Kategoria	Metoda obliczeń	
	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021
Stan pacjenta		
Leczenie CEM	Kontynuowane do momentu przerwania leczenia zgodnie z krzywą TD dla terapii CEM (dla obu podgrup).	
Progresja choroby i dalsze postępowanie z pacjentem	Możliwa progresja choroby wg krzywej PFS dla terapii CEM (dla obu podgrup). Po wystąpieniu progresji na terapii CEM dalsza terapia BAT składa się z leczenia paliatywnego ± leczenia systemowego.	Po wystąpieniu progresji na terapii CEM dalsza terapia BAT składa się wyłącznie z leczenia paliatywnego.

Kategoria	Metoda obliczeń	
	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021
Naliczane koszty		
W momencie włączenia do leczenia / do obliczeń	Jednorazowe koszty (dla obu podgrup): <ul style="list-style-type: none"> • koszt paliatywnej operacji, • koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, • koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. 	
W trakcie terapii CEM	Miesięczny (cykliczny) koszt (dla obu podgrup): <ul style="list-style-type: none"> • koszt leku, • koszt podania leku. 	
Pozostałe	Miesięczny (cykliczny) koszt: <ul style="list-style-type: none"> • koszt monitorowania w stanie „przed progresją” lub „progresja”, w zależności od stanu zdrowia określonego wg krzywej PFS, • po wystąpieniu progresji koszt kolejnej linii leczenia (chemioterapia systemowa dla ██████ pacjentów z progresją). 	Miesięczny (cykliczny) koszt: <ul style="list-style-type: none"> • koszt monitorowania w stanie „przed progresją” lub „progresja”, w zależności od stanu zdrowia określonego wg krzywej PFS.
	Jednorazowe koszty (dla obu podgrup): <ul style="list-style-type: none"> • koszt opieki terminalnej w miesiącu / cyklu poprzedzającym zgon. 	

2.9.2. Pacjenci rozpoczynający / kontynuujący leczenie BAT

Zgodnie z założeniami analizy (rozdz. 2.6) terapia BAT występuje zarówno w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym. Opisane w niniejszym rozdziale założenia dotyczą pacjentów leczonych wyłącznie BAT w całym horyzoncie czasowym analizy (tj. pacjentów, którzy nie będą w ogóle leczeni CEM).

Tabela 32.
Zasady prowadzenia obliczeń BIA – terapia BAT

Kategoria	Metoda obliczeń	
	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021
Stan pacjenta		
Leczenie CIS ± 5-FU	Połowa pacjentów otrzymuje CIS ± 5-FU przez 3 cykle (AW: 6 cykli) lub do momentu wystąpienia progresji zgodnie z krzywą PFS, o ile wystąpi wcześniej.	Pacjenci nie otrzymują leczenia CIS ± 5-FU
Progresja choroby i dalsze postępowanie z pacjentem	W momencie włączenia do populacji docelowej i rozpoczęcia BAT wszyscy pacjenci znajdują się w stanie zdrowia „przed progresją”. Możliwa progresja choroby wg krzywej PFS dla terapii BAT.	W momencie włączenia do populacji docelowej nie jest analizowany stan zdrowia pacjentów ^a Krzywa PFS nie jest uwzględniona.

Kategoria	Metoda obliczeń	
	Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023	Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021
Naliczane koszty		
W momencie włączenia do leczenia / do obliczeń	Jednorazowe koszty: • koszt paliatywnej operacji, • koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	Jednorazowe koszty: • koszt paliatywnej operacji.
W trakcie terapii CIS ± 5-FU	Miesięczny (cykliczny) koszt: • koszt leku, • koszt podania leku.	Nie dotyczy
Pozostałe	Miesięczny (cykliczny) koszt monitorowania w stanie „przed progresją” lub „progresja”, w zależności od stanu zdrowia określonego wg krzywej PFS. Jednorazowe koszty (dla obu podgrup): • koszt opieki terminalnej w miesiącu / cyklu poprzedzającym zgon.	Miesięczny (cykliczny) koszt monitorowania odpowiadający kosztowi monitorowania jak w stanie „progresja”.

a) założenie przyjęte dla uproszczenia naliczania kosztów monitorowania

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczebność podgrupy pacjentów: zaawansowany cSCC w roku bieżącym,
 - wariant B: liczebność podgrupy pacjentów: zaawansowany cSCC z lat poprzednich,
- wariant C: rozpowszechnienie CEM,
- wariant D: czas trwania terapii CEM (krzywa TD),
- wariant E: czas trwania chemioterapii systemowej,
- wariant F: koszt związany z monitorowaniem pacjenta.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 4. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym w 3-letnim horyzoncie czasowym. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania CEM w populacji docelowej analizy. W scenariuszu nowym przyjęto, że CEM będzie refundowany w populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[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. Wyniki analizy wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach niniejszej analizy została przeprowadzona analiza wrażliwości, której celem było zbadanie wpływu na wyniki końcowe zmian kluczowych parametrów. Opis zmienianych parametrów wraz z uzasadnieniem został przedstawiony w rozdziałach 2.5-2.8, natomiast poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian.

Tabela 49.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		I rok	II rok	III rok	
Populacja docelowa – noworozpoznany zaawansowany cSCC w roku bieżącym	Wariant A0	■	■	■	Rozdział 2.5.4 oraz A.1.3
	Wariant A1	■	■	■	
	Wariant A2	■	■	■	
Populacja docelowa – żyjący z zaawansowanym cSCC z lat poprzednich	Wariant B0	■	■	■	Rozdział 2.5.4 oraz A.1.3
	Wariant B1	■	■	■	
Rozpowszechnienie CEM w populacji docelowej w pierwszej podgrupie pacjentów ^a	Wariant C0	■	■		Rozdział 2.6.2
	Wariant C1	■	■		
Czas trwania terapii CEM	Wariant D0	■			Rozdział 2.7.1
	Wariant D1	■			
	Wariant D2	■			
Czas trwania chemioterapii systemowej	Wariant E0	Maksymalnie 3 miesiące			Rozdz. 2.7.2
	Wariant E1	Maksymalnie 6 miesięcy			
Koszt monitorowania	Wariant F0	Tabela 28			Rozdz. 2.8
	Wariant F1	Tabela 29			

a) w drugiej podgrupie rozpowszechnienie wynosi 100% także w wariantach podstawowym

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Libtayo® podawany jest pacjentom w formie infuzji dożylniej przeprowadzanej w ramach hospitalizacji. W związku z tym podanie leku może wiązać się z dodatkowymi kosztami wynikającymi ze sposobu podania leku, co zostało uwzględnione w obliczeniach niniejszej analizy.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania CEM ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie pacjentów z zaawansowanym cSCC, w ramach której u części pacjentów stosowana jest chemioterapia systemowa, która również wymaga podania leków pod nadzorem lekarza oraz związana jest z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z populacji docelowej będą w stanie prowadzić również terapię CEM.

Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla CEM pozwoli pacjentom z zaawansowanym cSCC na uzyskanie dostępu do pierwszej zarejestrowanej w leczeniu pacjentów na świecie technologii, której zastosowanie pozwala na uzyskanie realnego efektu zdrowotnego w porównaniu z aktualnym standardem leczenia, które jest jedynie leczeniem o charakterze paliatywnym. Nowotwory skóry rzadko rozwijają się do postaci zaawansowanej, jednakże dla chorych z tej grupy obecnie nie ma szansy na wyleczenie. Co istotne, ze względu na przebieg choroby u chorego z populacji docelowej następuje istotna redukcja jakości życia oraz postępująca stygmatyzacja społeczna – tym samym uzyskanie dostępu do pierwszego skutecznego leczenia będzie istotną odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby takich pacjentów.

Podjęcie decyzji o finansowaniu CEM ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Libtayo® umożliwi pacjentom leczenie jedynym skutecznym lekiem zarejestrowanym w terapii zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry.

Tabela 54.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu cemiplimabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano. Należy zaznaczyć, że wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia za pomocą CEM przyczynia się do wydłużenia oczekiwanego przeżycia oraz poprawy jego jakości względem BAT.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie dostępne dla pacjentów z populacji docelowej analizy terapie mają charakter paliatywny. Biorąc pod uwagę skuteczność CEM rozpoczęcie jego finansowania ze środków publicznych będzie odpowiedzią na dotychczas niezaspokojone potrzeby chorych z zaawansowanym cSCC.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Finasowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż CEM jest pierwszą zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu terapią pozwalającą na uzyskanie realnego efektu klinicznego. Obecny sposób postępowania (BAT) ma charakter wyłącznie paliatywny.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	W świetle dostępnych wyników klinicznych dla terapii CEM ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych jest niewiekie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Lekarze powinni przedstawić pacjentom informacje zawarte w „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta” dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.

6. Podsumowanie

Populacja

Na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii polskich ekspertów z dziedziny onkologii i dermatologii oszacowano, iż w pierwszym roku finansowania cemiplimabu z budżetu płatnika publicznego można oczekiwać [REDAKTOWANE] pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry. Będą to zarówno chorzy zdiagnozowani w latach wcześniejszych oczekujący na dostęp do nowoczesnej terapii, jak również pacjenci nowozdiagnozowani. W kolejnych latach prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] i będą to wyłącznie chorzy nowozdiagnozowani. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie CEM w danym roku wyniesie [REDAKTOWANE].

Scenariusz istniejący

Aktualnie pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji lub do radykalnej radioterapii są pozbawieni jakiegokolwiek możliwości skutecznej terapii. Najlepsze dostępne leczenie polega na opiece paliatywnej lub, w przypadku części chorych, podawania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, która nie tylko nie posiada rejestracji w leczeniu cSCC, jak również brak jest dowodów potwierdzających jej skuteczność w tej grupie chorych.

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego (brak refundacji cemiplimabu):

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Warto zwrócić uwagę, iż prawdopodobnie w dużej mierze są to koszty ponoszone przez system ochrony zdrowia niepotrzebnie, gdyż nie przynoszą realnej poprawy stanu zdrowia pacjentów i mogłyby zostać przeznaczone na sfinansowanie skutecznej, nowoczesnej terapii jaką jest cemiplimab.

Scenariusz nowy

Libtayo® (cemiplimab) jest jedyną terapią zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do

radykalnej operacji lub radykalnej radioterapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca utworzenia nowego programu lekowego dla tej grupy chorych o niezaspokojonych dotychczas potrzebach medycznych będzie się wiązała z [REDACTED]. Należy jednak wziąć pod uwagę realne efekty w postaci wydłużenia czasu życia chorych i poprawę jego jakości jakie można będzie uzyskać dzięki tej inwestycji zdrowotnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii da szansę na skuteczne leczenie w grupie pacjentów o niezaspokojonych dotychczas potrzebach medycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie polskich i zagranicznych źródeł danych dotyczących m.in. epidemiologii i progresji choroby, konieczne było również przyjęcie arbitralnych założeń oraz opinii ekspertów. To wszystko przekłada się na niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, lecz została ona zwalidowana z klinicystami.
- Przewidywane rozpowszechnienie CEM w populacji docelowej analizy w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z opinią ekspertów doświadczonych w postępowaniu z pacjentami z zaawansowanym cSCC (pacjenci z noworozpoznanym zaawansowanym cSCC) lub na podstawie założenia Nie zidentyfikowano innych źródeł danych pozwalających na określenie realnego rozpowszechnienia CEM w populacji docelowej w sytuacji rozpoczęcia jego refundacji.
- W analizie przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie CEM dla chorych z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym w latach 2021-2023 zostanie osiągnięte od początku jego refundacji, zaś wszyscy chorzy z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu pierwszego roku refundacji CEM.
- W obliczeniach BIA wykorzystano dane kliniczne i założenia zaimplementowane do modelu obliczeniowego analizy ekonomicznej [1] w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania leczenia CEM. Wszelkie ograniczenia związane z tymi danymi dla analizy ekonomicznej są zatem ograniczeniami BIA.
- W ramach analizy kosztów wykorzystano dane kosztowe opracowane w ramach przygotowanej analizy ekonomicznej [1]. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej związane z oszacowaniem tych kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.

9. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (i pacjentów) w sytuacji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo®) 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 włączenia do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii klinicystów. W ramach prac nad analizą przeprowadzono szerokie przeszukania literatury, które następnie poddano krytycznej ocenie i tam gdzie uznano za zasadne, dokonano odpowiednich założeń i modyfikacji (szczegóły w rozdz. A.1.2). W ramach obliczeń, gdzie konieczne było przyjmowanie założeń o charakterze opinii starano się przeprowadzić możliwie dokładne uzasadnienie dla danego założenia, odwołując się np. do specyfiki analizowanej jednostki chorobowej lub też przyjęto założenia konserwatywne.

Jedynymi czynnikami wpływającymi na niepewność co do uzyskanych końcowych wyników analizy są wielkość populacji docelowej, przewidywane rozpowszechnienie cemiplimabu oraz realny czas trwania terapii tym lekiem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dla tych zmiennych przeprowadzono stosowne obliczenia w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości. Pozostałe czynniki, do których można zaliczyć m.in. zdefiniowany sposób postępowania w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz założenia dotyczące kosztów takiego leczenia mają znikomy wpływ na wyniki obliczeń. Pomimo tego dla takich zmiennych (czas leczenia schematem CIS ± 5-FU czy też koszt monitorowania) również przeprowadzono stosowne obliczenia w ramach analiz wrażliwości. Warto podkreślić, że sposób postępowania z „nowymi” pacjentami z populacji docelowej został przyjęty zgodnie z opinią ekspertów, co stanowi mocną stronę niniejszej analizy. Pewne założenia o charakterze arbitralnym w zakresie postępowania z pacjentami dotyczą wyłącznie chorych żyjących z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021.

Obecnie postępowanie z pacjentami z cSCC nie kwalifikującymi się do leczenia radykalnego ma charakter wyłącznie paliatywny, którego celem nie jest wyleczenie – tym samym w Polsce brak jest obecnie realnych opcji terapeutycznych. Oprócz leczenia o typowo paliatywnym charakterze (paliatywna operacja, paliatywna radioterapia, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych), dla połowy chorych dodatkowo stosuje się chemioterapię systemową o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny, wg schematu CIS ± 5-FU. 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. Dodatkowo skuteczność terapeutyczna takiego leczenia jest znikoma, przy jednoczesnej wysokiej toksyczności.

Produkt leczniczy Libtayo® jest pierwszym lekiem, który został zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Ponadto, w porównaniu do obecnie stosowanych opcji terapeutycznych, jest to pierwszy lek, którego zastosowanie pozwala na uzyskanie realnego efektu zdrowotnego. Tym samym, pomimo że wielkość populacji docelowej nie jest duża, to tacy pacjenci w momencie zdiagnozowania zaawansowanej postaci choroby znajdują się obecnie w tzw. grupie chorych o niezaspokojonych potrzebach medycznych, dla których leczenie cemiplimabem byłoby jedyną szansą pozwalającą na wydłużenie i poprawę jakości życia.

10. Bibliografia

1. (2020) Analiza ekonomiczna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. HTA Consulting.
2. Projekt 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).
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. HTA Consulting 2020.
4. (2019) Badanie ankietowe z dnia 12 grudnia 2019 r. przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii.
5. 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>.
6. 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).
7. Raporty KRN - baza on-line. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor_wg_wieku (16.1.2020).
8. Juszek-Piekut M, Moździerz A, Kołosza Z, Olczyk D, Stojko J. (2014) Zachorowalność na nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry wśród mieszkańców bielsko-bialskiego rejonu województwa śląskiego w latach 1999–2005. *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine* 17(4):54–62.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf.
10. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, Broggio J, Harwood C, Henson K, Proby CM, Rashbass J, Leigh IM. (2019) Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA Dermatology* 155(3):298.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. (1992) Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26(6):976–990.
12. 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).
13. 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).
14. Nelson TG, Ashton RE. (2017) Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *Journal of Surgical Oncology* 116(6):783–788.
15. Hutting KH, Bos PG, Kibbelaar RE, Veeger NJGM, Marck KW, Mouës CM. (2018) Effective excision of cutaneous squamous cell carcinoma of the face using analysis of intra-operative frozen sections from the whole specimen. *Journal of Surgical Oncology* 117(3):473–478.
16. ██████████ Analiza kliniczna. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. HTA Consulting 2020.
17. 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).
18. 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).
19. Zarządzenie Nr 160/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602019dgl,7063.html](https://zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1602019dgl,7063.html) (8.1.2020).
20. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (29.5.2019).

21. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl,7102.html](#) (8.1.2020).
22. Rutkowski P, Owczarek W. (2018) Skin carcinomas. *Oncology in Clinical Practice* 14(3):129–147.
23. 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>.
24. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (8.1.2020).
25. 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: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html](#) (8.1.2020).
26. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (26.8.2019).
27. Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <https://www.gbl.waw.pl/p/katalogi>.
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/>.
29. Czasopismo naukowe: *Oncology in Clinical Practice*. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/issue/archive.
30. Czasopismo naukowe: *Nowotwory. Journal of Oncology*. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/issue/archive.
31. Czasopismo naukowe: *Przegląd Dermatologiczny*. Dostęp: https://www.termedia.pl/Czasopismo/Przegląd_Dermatologiczny-56/Archiwum.
32. Czasopismo naukowe: *Forum Dermatologicum*. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/forum_dermatologicum/issue/archive.
33. Czasopismo naukowe: *Postępy Dermatologii i Alergologii*. Dostęp: https://www.termedia.pl/Journal/Postepy_Dermatologii_i_Alergologii-7/Archive.
34. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/>.
35. Zatoński W, Tyczyński J. (1999) Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/96.pdf>.
36. Brodowski R, Pakla P, Dymek M, Migut M, Ambicki M, Stopyra W, Ozga D, Lewandowski B. (2018) Clinical-pathological characteristics of patients treated for cancers of the eyelid skin and periocular areas. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 28(3):325–330.
37. Chęciński P, Nuckowska J, Osuch-Wójcikiewicz E, Szwedowicz P, Bruzgielewicz A. (2009) Rekonstrukcje ubytków nosa po operacjach onkologicznych w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1998-2007. *Otolaryngologia Polska* 63(2):.
38. Ciążyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, Lesiak A. (2018) Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Advances in Dermatology and Allergology* 35(1):47–52.
39. Ciążyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, Lesiak A. (2016) Zachorowalność na raka kolczystokomórkowego skóry w Polsce Centralnej - analiza dostępnych danych. *Forum Dermatologicum* 2(4):150–154.
40. Dana A. (2017) Zawodowa ekspozycja słoneczna u pacjentów z nowotworami skóry. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 98(2):145–152.
41. Imko-Walczuk R, Ankudowicz A, Jaśkiewicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. (2012) Raki skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. *Przegląd Dermatologiczny* 2(99):97–111.
42. Sitek A, Rosset I, Żądzińska E, Kasielska-Trojan A, Neskromna-Jędrzejczak A, Antoszewski B. (2016) Skin color parameters and Fitzpatrick phototypes in estimating the risk of skin cancer: A case-control study in the Polish population. *Journal of the American Academy of Dermatology* 74(4):716–723.
43. Skowronek J. (2015) Brachytherapy in the treatment of skin cancer: an overview. *Advances in Dermatology and Allergology* 5:362–367.
44. Sobjanek M, Michajłowski I, Malek M, Zabłotna M, Włodarkiewicz A, Nowicki R. (2012) Skin cancer in the elderly – epidemiological, clinical and surgical treatment analysis of 254 patients. *Advances in Dermatology and Allergology* 6:407–410.
45. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Krzanowska K, Kuźniewski M, Sułowicz W. (2017) Comparison of the incidence of skin cancers in patients on dialysis and after kidney transplantation. *Advances in Dermatology and Allergology* 2:138–142.
46. Włodarkiewicz A, Kozicka D, Michajłowski I, Sobjanek M, Niekra M, Nałęcz D. (2011) Rak skóry – analiza epidemiologiczna, kliniczna i wyników leczenia chirurgicznego 1406 chorych. *Przegląd Dermatologiczny* 2(98):101–111.
47. Baza danych ISD Scotland. Cancer Statistics. Skin Cancer (Non-melanoma skin cancer: ICD-10 C44; excel „Annual Incidence”). Dostęp: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Cancer-Statistics/Skin/>.

48. Lipozencić J, Celić D, Strnad M, Tončić RJ, Pasić A, Rados J, Znaor A. (2010) Skin cancers in Croatia, 2003-2005: epidemiological study. *Coll Antropol* 34(3):865–869.
49. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. (2010) Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *International Journal of Cancer* 127(9):2190–2198.
50. Alotaibi BM, Kilani M. (2019) The incidence rate of metastasis from the primary cutaneous squamous cell carcinoma: A literature review. *Journal of Nature and Science of Medicine* 0(0):0.
51. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. (2013) Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatology* 149(5):541.
52. 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.
53. 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.
54. Baza danych NORDCAN (Cancer statistics for the Nordic countries). Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>.
55. Krajowy Instytut Nowotworów - Litwa. Publikacja „Vėžys Lietuvoje 2012 metais”. Dostęp: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf.
56. Baza danych - epidemiologia nowotworów w Republice Czeskiej. Dostęp: <https://www.svod.cz/>.
57. Baza danych - Cancer Research UK. Non-melanoma skin cancer incidence statistics. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-melanoma-skin-cancer/incidence#heading-One>.
58. (2019) Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html>.

11. Spis elementów

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	13
Tabela 2.	Liczebność populacji rejestracyjnej dla cemiplimabu w 2020 roku	13
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w 2020 roku.....	14
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	17
Tabela 5.	Kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego [dane poufne]	21
Tabela 6.	Oszacowanie populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC – analiza podstawowa	25
Tabela 7.	Oszacowanie populacji docelowej – żyjący z zaawansowanym cSCC – analiza podstawowa	29
Tabela 8.	Oszacowanie populacji docelowej – podsumowanie – analiza podstawowa.....	29
Tabela 9.	Oszacowanie populacji docelowej w latach 2021-2023 – podsumowanie – analiza wrażliwości.....	30
Tabela 10.	Udziały opcji terapeutycznych – noworozpoznany zaawansowany cSCC – scenariusz nowy, wariant podstawowy.....	31
Tabela 11.	Udziały opcji terapeutycznych – żyjący z zaawansowanym cSCC – scenariusz nowy, wariant podstawowy.....	32
Tabela 12.	Odsetek pacjentów stosujących poszczególne rodzaje terapii paliatywnej w ramach BAT	35
Tabela 13.	Koszt cemiplimabu w analizie BIA.....	37
Tabela 14.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach chemioterapii (CIS, 5-FU).....	38
Tabela 15.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach chemioterapii (CIS, 5-FU).....	38
Tabela 16.	Miesięczny koszt chemioterapii na pacjenta.....	38
Tabela 17.	Jednostkowy koszt podania CEM.....	39
Tabela 18.	Jednostkowy koszt podania chemioterapii	39
Tabela 19.	Koszty podania leków.....	39
Tabela 20.	Koszty kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym dla wismodegibu.....	40
Tabela 21.	Koszty monitorowania – chemioterapia	40
Tabela 22.	Średnia liczba wizyt dermatologicznych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym / przerzutowym cSCC – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	41
Tabela 23.	Koszty monitorowania – terapia paliatywna.....	41
Tabela 24.	Koszty świadczeń stosowanych w ramach leczenia paliatywnego.....	42
Tabela 25.	Sumaryczny koszt terapii paliatywnej uwzględniony w obliczeniach	42
Tabela 26.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	43
Tabela 27.	Koszt opieki terminalnej.....	44
Tabela 28.	Koszty przypisane kategoriom uwzględnionym w analizie wpływu na budżet – analiza podstawowa	45
Tabela 29.	Koszt monitorowania terapii w stanach przed progresją i po progresji choroby – analiza wrażliwości.....	45
Tabela 30.	Zasady prowadzenia obliczeń BIA – populacja i leczenie	46
Tabela 31.	Zasady prowadzenia obliczeń BIA – terapia CEM.....	46
Tabela 32.	Zasady prowadzenia obliczeń BIA – terapia BAT.....	47
Tabela 33.	Liczebność populacji docelowej	49
Tabela 34.	Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie cemiplimabem	50
Tabela 35.	Liczba pacjentolat terapii cemiplimabem	50
Tabela 36.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	50
Tabela 37.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	51

Tabela 76. Oszacowanie populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC – obliczenia alternatywne.....	101
Tabela 77. Oszacowanie populacji docelowej – żyjący z zaawansowanym cSCC – obliczenia alternatywne.....	102
Tabela 78. NMSC, współczynniki zapadalności na 100 tys. osób w innych krajach	104
Tabela 79. cSCC, współczynniki zapadalności na 100 tys. osób w innych krajach.....	106
Tabela 80. Przeżycie całkowite (OS), wolne od progresji (PFS) oraz czas trwania leczenia (TD) – terapia CEM – dane w BIA.....	107
Tabela 81. Przeżycie całkowite (OS) oraz wolne od progresji (PFS) – BAT – dane w BIA.....	108

11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych CEM.....	12
Rysunek 2. Schemat szacowania liczebności populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC.....	23
Rysunek 3. Schemat szacowania liczebności pacjentów żyjących z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021.....	27

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 55.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
1. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	
a. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2
b. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.6.2 oraz 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.4 oraz 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4 (założenia) Rozdz. 3 i rozdz. 4 (wyniki)
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5 oraz A.1
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. 	Rozdz. 10
<ol style="list-style-type: none"> 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Aneks A.

A.1. Populacja docelowa

A.1.1. Źródła danych

Dane KRN [7]

Krajowy Rejestr Nowotworów stanowi centralną bazę zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. Do dostępnych w ramach rejestru danych należą m.in. dane dotyczące liczby nowych zachorowań dla rozpoznania *inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44)* w latach 1999-2017, w tym z podziałem na płeć oraz grupy wiekowe.

W ramach KRN nie są dostępne dane dla rozpoznania rak kolczystokomórkowy skóry.

Dane NFZ

W trakcie prac nad analizą zwrócono się do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem cSCC lub NMSC. Otrzymano dane dotyczące m.in. liczby nowych pacjentów zarejestrowanych z rozpoznaniem NMSC (ICD-10: C44). Liczby te są jednak około 2,5-krotnie wyższe niż liczba nowych zachorowań raportowana w bazie KRN (34 969 w 2016 r., 33 849 w 2017 r., 34 417 w 2018 r. względem ok. 13 tys. zachorowań zgłoszonych do KRN). Nie otrzymano danych dla rozpoznania cSCC.

Ze względu na istotne rozbieżności, nieznaną metodę zebrania danych otrzymanych od NFZ oraz fakt, że uzyskana opinia ekspertów w zakresie przewidywanej liczby nowych rozpoznań NMSC jest zbieżna z danymi KRN (rozdz. A.1.2.5, [REDACTED]) odstąpiono od wykorzystania w niniejszej analizie danych otrzymanych od NFZ.

Polskie badania i rejestry

W celu odnalezienia doniesień naukowych pozwalających na oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie następujących źródeł danych:

- baza Medline (przeszukanie przez PubMed [26]) za pomocą skonstruowanej strategii wyszukiwania przedstawionej w poniższej tabeli (dodatkowo zaimplementowano słowa kluczowe, które pozwoliłyby na odnalezienie ewentualnych opracowań kosztowych).

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#20	(#13 OR #17) AND #18 AND #19	77
#19	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR cost OR costs OR economic* OR economical OR economics OR economic OR burden	6 077 537
#18	poland OR polish	355 398
#17	#15 OR #16	5 649
#16	NMSC	1 322
#15	#6 AND #11 AND #14	5 550
#14	"non melanoma" OR non-melanoma OR nonmelanoma	5 801
#13	#4 OR #7 OR #9 OR #12	28 123
#12	#6 AND #10 AND #11	26 432
#11	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours	4 656 072
#10	squamous OR epidermoid OR planocellular OR spinocellular	194 103
#9	#6 AND #8	4 437
#8	SCC	20 859
#7	#5 AND #6	19 237
#6	skin OR cutaneous	879 564
#5	Carcinoma, Squamous Cell [MeSH]	131 434
#4	#1 OR #2 OR #3	3 031
#3	cSCC	1 291
#2	"squamous cell skin cancer" OR "squamous-cell skin cancer"	139
#1	"cutaneous squamous cell carcinoma" OR "cutaneous squamous-cell carcinoma"	2 202
Data przeszukania: 27.04.2020		

- baza / katalog Głównej Biblioteki Lekarskiej [27] z wykorzystaniem odpowiednich słów kluczowych,

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
NOWOTWORY SKÓRY	1 355
NOWOTWORY SKÓRY - EPIDEMIOLOGIA	50
Data przeszukania: 27.04.2020	

- stronę internetową AOTMiT [28] w poszukiwaniu opracowań i publikacji związanych z tematyką analizowanego problemu zdrowotnego,
- katalogi on-line czasopism naukowych:
 - Oncology in Clinical Practice [29],
 - Nowotwory. Journal of Oncology [30],
 - Przegląd Dermatologiczny [31],
 - Forum Dermatologicum [32],
 - Postępy Dermatologii i Alergologii [33],
- przeanalizowano dokumenty opracowane w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych (w szczególności w zakresie onkologia) [34],
- przeprowadzono również niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono badania pozwalające na określenie odsetka chorych z cSCC wśród nowych chorych z NMSC.

Zagraniczne badania i rejestry

Przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie w bazie Medline oraz przeszukano zasoby sieci Internet, w celu odnalezienia zagranicznych badań epidemiologicznych pozwalających na określenie zapadalności dla analizowanej jednostki chorobowej oraz charakterystyki pacjentów w momencie zachorowania, a także badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie przebiegu choroby od momentu zdiagnozowania (np. czas do wystąpienia zaawansowanej postaci cSCC).

Dane z analizy ekonomicznej [1]

Na potrzeby oszacowań liczby pacjentów z podgrupy ze zdiagnozowanym zaawansowanym cSCC w latach wcześniejszych, tj. przed rokiem 2021 oraz którzy nadal żyją w roku 2021 wykorzystano krzywą przeżycia całkowitego, która jest dostępna wewnątrz wykorzystanego w analizie ekonomicznej modelu obliczeniowego.

Badanie ankietowe [4]

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone w dniu 12 grudnia 2019 r. wśród polskich ekspertów klinicznych z zakresu onkologii i dermatologii. W ramach badania eksperci udzielili odpowiedzi m.in. na pytania dotyczące przewidywanej zapadalności NMSC oraz przewidywanej liczby chorych z zaawansowanym cSCC w Polsce.

A.1.2. Analiza danych

Populacja docelowa analizy w obliczeniach została podzielona na dwie podgrupy, zdefiniowane ze względu na czas zdiagnozowania zaawansowanego cSCC:

- pacjenci noworozpoznani w danym roku z zaawansowanym cSCC,
- pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021.

Do oszacowania liczby pacjentów w obu podgrupach wykorzystano dane dotyczące zapadalności NMSC (rozdz. A.1.2.1), odsetka zachorowań z cSCC wśród nowych NMSC (rozdz. A.1.2.2), danych o progresji choroby do postaci zaawansowanej (rozdz. A.1.2.3) oraz dane eksperckie (rozdz. A.1.2.5). Na potrzeby oszacowania wielkości drugiej podgrupy konieczne były także dane dotyczące przeżycia z zaawansowanym cSCC (rozdz. A.1.2.4). Suma liczebności obu populacji określa chorobowość analizowanej jednostki.

A.1.2.1 Zapadalność NMSC

Liczbę zachorowań na NMSC (ICD-10: C44) zaczerpnięto z bazy KRN [7]. Uwzględniono szczegółowe dane z podziałem na płeć oraz 5-letnie grupy wiekowe. Obecnie dostępne są szczegółowe dane dla lat 1999-2017. W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie dla łącznej liczby rozpoznań osobno dla kobiet i mężczyzn. Szczegółowe dane dla poszczególnych grup wiekowych dostępne są w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'.

Tabela 58.
Liczba nowych zachorowań na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w Polsce w latach 1999-2017 – dane KRN

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
1999	2 548	2 754	5 302
2000	2 629	2 733	5 362
2001	2 705	2 967	5 672
2002	2 894	3 228	6 122
2003	3 302	3 516	6 818
2004	3 308	3 637	6 945
2005	3 971	4 339	8 310
2006	3 924	4 306	8 230
2007	3 951	4 359	8 310
2008	4 177	4 502	8 679
2009	4 439	4 852	9 291
2010	4 792	5 261	10 053
2011	5 408	6 031	11 439
2012	5 889	6 719	12 608
2013	6 343	6 853	13 196
2014	6 607	7 259	13 866
2015	6 216	6 654	12 870
2016	5 747	6 398	12 145
2017	6 453	7 025	13 478

Na potrzeby niniejszej analizy, konieczne było dodatkowo określenie liczby nowych zachorowań w latach 1997-1998 oraz w latach 2018-2023. W tym celu:

- dla lat 2018-2023 metodą regresji liniowej przeprowadzono prognozę liczby nowych zachorowań w kolejnych latach, osobno dla kobiet i mężczyzn (regresja na podstawie danych o łącznej liczbie nowych zachorowań, Tabela 58), które następnie rozdzielono do poszczególnych grup wiekowych, przyjmując, że rozkład ten będzie taki sam jak w roku 2017, tj. ostatnim (najnowszym) dla którego dostępne są szczegółowe dane z bazy KRN.
- dla lat 1997-1998 przyjęto założenie, że liczba nowych zachorowań była taka sama jak w roku 1999, tj. pierwszym dla którego są dostępne realne dane. Ewentualne zastosowanie metody regresji liniowej wskazuje, że roku 1997 było odpowiednio 1 807 oraz 1 939 zachorowań wśród mężczyzn i kobiet. Tymczasem wg danych KRN w roku 1996 [35] zarejestrowano (z tym że wg starszej klasyfikacji chorób ICD-9) odpowiednio 2 339 oraz 2 489 zachorowań wśród mężczyzn i kobiet. Z tego względu uznano, że wyniki regresji na lata wcześniejsze mogą zaniżyć realną liczbę nowych zachorowań (co byłoby w niniejszej analizie podejściem niekonserwatywnym) i przyjęto jak na wstępie.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozę liczby zachorowań dla rozpoznania NMSC.

Tabela 59.

Liczba nowych zachorowań na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w Polsce w latach 1997-2022 – dane KRN i przeprowadzone estymacje

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
1997	2 548	2 754	5 302
1998	2 548	2 754	5 302
1999			
...		Tabela 58	
2017			
2018	6 928	7 621	14 550
2019	7 172	7 892	15 064
2020	7 416	8 163	15 579
2021	7 660	8 433	16 093
2022	7 904	8 704	16 608
2023	8 148	8 975	17 122

Szczegółowe dane dla lat 1997-1998 oraz 2018-2023 z podziałem na płeć oraz grupy wiekowe znajdują się (analogicznie jak dla lat 1999-2017) w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja' (nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie ze względu na znaczną liczbę danych).

W ramach przeprowadzonych przeszukań odnaleziono dane dotyczące zapadalności NMSC w innych krajach – zostały one przedstawione w rozdziale A.2. Dane te nie zostały jednak uwzględnione w oszacowaniach populacji docelowej niniejszej analizy, ze względu na znaczną rozbieżność raportowanych wyników między poszczególnymi krajami, której nie udało się wyjaśnić.

A.1.2.2 Zachorowania cSCC wśród NMSC

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono polskie badania pozwalające na wyznaczenie odsetka chorych (a tym samym liczby chorych) z cSCC wśród nowych zachorowań NMSC. Spośród wszystkich odnalezionych badań jedno z nich (Juszko-Piekut 2014 [8]) charakteryzuje wysoka dokładność w zakresie przedstawienia wyników końcowych – te przedstawiono w podziale na płeć i 5-letnie grupy wiekowe. Na podstawie pozostałych możliwe było wyznaczenie wyłącznie jednego średniego odsetka.

W ramach przeprowadzonych przeszukań odnaleziono także odpowiednie dane w badaniach zagranicznych. Przeanalizowano dane z tych publikacji, które raportowały wyniki w sposób możliwie najbardziej szczegółowy, tj. w podziale na płeć i grupy wiekowe. Dodatkowo, uwzględniono wyniki badań, które analizowały zachorowania co najmniej od 2000 r., co jest zasadne w świetle dynamicznej sytuacji epidemiologicznej dla analizowanej jednostki chorobowej.

Juszko-Piekut 2014

W ramach odnalezionej publikacji przedstawione są wyniki przeprowadzonego w latach 1999-2005 badania epidemiologicznego, które miało na celu analizę zachorowalności na niebarwnikowe nowotwory skóry (wg klasyfikacji ICD-10) na terenie województwa śląskiego. Oprócz danych o ogólnej zapadalności NMSC dostępne są też dane o liczbie nowych zachorowań na podtypy: rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, ang. *Basal cell carcinoma*) oraz rak kolczystokomórkowy skóry (cSCC, ang. *Cutaneous squamous cell carcinoma*).

W okresie trwania badania zdiagnozowano 6 127 nowych zachorowań dla rozpoznania NMSC, z czego 4 135 zaklasyfikowano jako BCC, zaś 825 jako cSCC. Oznacza to, że dla 1 167 zachorowań był to inny podtyp nowotworu lub dane o podtypie nie były dostępne. Wg danych literaturowych cSCC stanowi co najmniej około 20% przypadków NMSC [3]. W przypadku odniesienia 825 zachorowań dla wskazania cSCC do ponad 6 tys. zachorowań NMSC otrzymany odsetek wynosi 13,5% i jest znacznie niższy. Z tego względu w dalszych obliczeniach przyjęto, że dla 1 167 zachorowań dane o podtypie nie były dostępne i ci chorzy nie zostali uwzględnieni w dalszych obliczeniach.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki badania dla zachorowań na BCC i cSCC w podziale na płeć i grupy wiekowe.

Tabela 60.
Szczegółowe dane o liczbie zachorowań BCC i cSCC oraz udział cSCC wśród NMSC na podstawie Juszko-Piekut 2014

Wiek	Mężczyźni			Kobiety		
	BCC	cSCC	% cSCC wśród NMSC	BCC	cSCC	% cSCC wśród NMSC
< 35	14	0	0,0%	30	0	0,0%
35–39	16	5	23,8%	23	1	4,2%
40–44	57	7	10,9%	63	4	6,0%
45–49	80	9	10,1%	122	6	4,7%
50–54	151	27	15,2%	161	13	7,5%
55–59	195	31	13,7%	184	19	9,4%
60–64	295	57	16,2%	276	29	9,5%
65–69	339	76	18,3%	286	33	10,3%
70–74	363	86	19,2%	357	47	11,6%
75–79	275	86	23,8%	328	70	17,6%
80-84	129	62	32,5%	212	64	23,2%
85 i więcej	62	28	31,1%	117	62	34,6%

Na podstawie powyższych odsetków oraz szczegółowych danych o liczbie nowych zachorowań NMSC obliczono liczbę nowych zachorowań cSCC. Otrzymane wartości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Liczba nowych zachorowań cSCC w Polsce w latach 1997-2023 – wyniki oszacowań

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
1997	483	397	880
1998	483	397	880
1999	483	397	880
2000	513	401	914
2001	537	440	977
2002	577	473	1 050
2003	649	511	1 160
2004	669	539	1 208
2005	806	650	1 456
2006	805	655	1 460
2007	813	678	1 491
2008	875	694	1 568
2009	930	765	1 695
2010	1 011	834	1 845
2011	1 163	981	2 145

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2012	1 271	1 105	2 376
2013	1 380	1 125	2 505
2014	1 453	1 211	2 664
2015	1 368	1 127	2 495
2016	1 272	1 094	2 366
2017	1 430	1 192	2 622
2018	1 535	1 293	2 828
2019	1 589	1 339	2 928
2020	1 643	1 385	3 028
2021	1 697	1 431	3 128
2022	1 751	1 477	3 228
2023	1 805	1 523	3 328

Warto zaznaczyć, że na podstawie powyższych liczb oraz liczby zachorowań NMSC średni odsetek cSCC wśród NMSC w ostatnich latach wynosi ok. 19,5%, a więc jest zbliżony z danymi literatury światowej (ok. 20%), co potwierdza poprawność przyjętej metody obliczeniowej.

Pozostałe polskie badania

Dane z pozostałych odnalezionych polskich badań dotyczą mało licznych populacji lub są badaniami jednoośrodkowymi. Ponadto nie pozwalają na oszacowanie odsetka cSCC wśród NMSC w podziale na płeć i grupy wiekowe. Dlatego nie zostały wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy, a jedynie zestawione w poniższej tabeli w celach poglądowych.

Tabela 62.
Udział cSCC wśród NMSC na podstawie odnalezionych polskich badań

Badanie	Badania grupa	NMSC, w tym			cSCC wśród NMSC
		cSCC	BCC	inne	
Brodowski 2019 [36]	Pacjenci z pierwotnymi nowotworami złośliwymi skóry powiek i tkanek okołooocznych leczeni na Oddziale Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Regionalnego Szpitala Klinicznego w Rzeszowie w latach 2006–2015.	38	213	11	15,1%
Chęciński 2009 [37]	Chorzy z nowotworem złośliwym skóry nosa hospitalizowani w Klinice Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1998–2007.	10	49	-	16,9%
Ciążyńska 2018 [38] Ciążyńska 2016 [39]	Pacjenci z Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 1999–2015.	178	890	-	16,7%
Dana 2017 [40]	Pacjenci kierowani w okresie od X.2008 r. do XI.2010 r. do Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Oddziału Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Łodzi, ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu skóry.	21	100	-	17,4%

Badanie	Badania grupa	NMSC, w tym			cSCC wśród NMSC
		cSCC	BCC	inne	
Imko-Walczyk 2012 [41]	Chorzy po przeszczepieniu nerki w latach 1980-2008. Badanie epidemiologiczne w celu określenia ryzyka zachorowania na raka skóry w tej grupie.	12	22	6	30,0% ^a
Sitek 2016 [42]	Pacjenci z rakiem skóry leczeni w Klinice Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.	21	100	-	17,4%
Skowronek 2015 [43]	Pacjenci z rakiem skóry leczeni metodą brachyterapii od XI.1999 r. do IV.2008 r. (badanie w Poznaniu).	118	233	-	33,6%
Sobjanek 2012 [44]	Pacjenci operowani w Klinice Dermatologii w Gdańsku w latach 2002-2006 z powodu nowotworów skóry.	52	183	2	21,9%
Sułowicz 2017 [45]	Chorzy po przeszczepieniu nerki lub dializowani. Badanie epidemiologiczne w celu określenia ryzyka zachorowania na raka skóry w tej grupie.	10	18	1	40,0% ^a
Włodarkiewicz 2011 [46]	Osoby leczone chirurgicznie na Oddziale Dermatologii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1998–2009 z powodu raka skóry.	201 ^b	1 648 ^b	-	10,9%

a) wielu autorów podkreśla odwrotny stosunek liczby BCC do cSCC w populacji chorych po przeszczepieniu w porównaniu z populacją ogólną;

b) operowane zmiany, u jednego chorego może wystąpić więcej niż jedna zmiana

Zagraniczne źródła danych

W trzech zagranicznych źródłach danych odnaleziono dane, które pozwalają na wskazanie odsetka cSCC wśród NMSC w podziale na płeć i grupy wiekowe:

- bazy danych *ISD Scotland*, gdzie dostępne są m.in. dane epidemiologiczne dla występowania nowotworów skóry w Szkocji [47]. Uwzględniono dane dotyczące liczby zachorowań NMSC i cSCC w roku 2017,
- badanie epidemiologiczne Lipozenic 2010 [48] przedstawiającej dane o zapadalności BCC i SCC w Chorwacji w latach 2003-2005; przyjęto że zapadalność NMSC jest równa sumie zapadalności BCC i SCC,
- badanie epidemiologiczne Birch-Johansen 2010 [49], w którym oceniono na podstawie danych z dwóch krajowych rejestrów (*Danish Cancer Registry*, *Danish Registry of Pathology*) zapadalność na NMSC, BCC i cSCC w Danii w latach 1978-2007, przy czym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono dane od pacjentów z lat 2003-2007.

W poniższych tabelach przedstawiono dane z wymienionych źródeł (Tabela 63) oraz obliczone na ich podstawie odsetki cSCC wśród nowych zachorowań cSCC (Tabela 64). Jak wynika z poniższych danych, na podstawie dwóch zagranicznych źródeł hipotetycznie możliwe byłoby bezpośrednie oszacowanie liczby zachorowań cSCC (dane z Chorwacji i Danii, zapadalność cSCC na 100 tys.), jednakże szacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce bezpośrednio na podstawie danych zagranicznych nie jest właściwe, co zostanie wyjaśnione w rozdziale A.2, gdzie omówione są wszystkie odnalezione zagraniczne dane epidemiologiczne dla NMSC i cSCC.

Tabela 63.
Szczegółowe dane o liczbie zachorowań na NMSC i cSCC na podstawie danych z badań zagranicznych

Wiek	Szkocja (liczba osób)				Chorwacja (zapadalność na 100 tys.)				Dania (zapadalność na 100 tys.)			
	Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety	
	NMSC ^a	cSCC	NMSC ^a	cSCC	NMSC ^b	cSCC	NMSC ^b	cSCC	NMSC ^b	cSCC	NMSC ^b	cSCC
0-4	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	1	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	1	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	1	0	3	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	3	0	2	0	0,00	0,00	0,00	0,00	6,38	0,05	11,15	0,27
25-29	11	1	8	1	0,00	0,00	0,00	0,00	6,38	0,05	11,15	0,27
30-34	30	3	31	0	0,00	0,00	3,57	0,00	29,54	1,46	54,74	1,97
35-39	56	5	58	2	3,57	0,00	3,57	0,00	29,54	1,46	54,74	1,97
40-44	86	2	113	13	7,14	0,00	10,71	0,00	76,57	5,31	126,85	6,55
45-49	139	15	187	9	14,29	5,29	42,86	1,32	76,57	5,31	126,85	6,55
50-54	273	37	257	14	39,29	3,96	32,14	2,64	214,59	21,25	254,65	18,98
55-59	386	59	312	37	64,29	17,18	53,57	3,96	214,59	21,25	254,65	18,98
60-64	545	90	380	50	92,86	22,47	78,57	11,89	482,50	74,55	423,98	45,10
65-69	760	181	487	77	182,14	42,29	121,43	25,11	482,50	74,55	423,98	45,10
70-74	996	285	626	113	278,57	67,40	189,29	47,58	855,55	206,80	573,05	95,50
75-79	1 158	488	678	159	464,29	134,80	232,14	66,08	855,55	206,80	573,05	95,50
80-84	1 071	507	646	177	753,57	252,42	396,43	149,34	1 351,98	488,55	810,13	218,95
85-89	707	403	528	224	496,43	249,78	228,57	155,95	1 351,98	488,55	810,13	218,95
90+	304	185	290	155	496,43	249,78	228,57	155,95	1 508,54	674,55	940,38	373,70

a) w rejestrze podawana jest liczba zachorowań dla rozpoznania NMSC; b) suma zapadalności BCC i cSCC

Tabela 64.
Udział cSCC wśród NMSC na podstawie danych z badań zagranicznych

Wiek	Szkocja		Chorwacja		Dania		Średnia	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0-14	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
15-19	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%
20-24	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	2,4%	0,3%	0,8%
25-29	9,1%	12,5%	0,0%	0,0%	0,8%	2,4%	3,3%	5,0%
30-34	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,9%	3,6%	5,0%	1,2%
35-39	8,9%	3,4%	0,0%	0,0%	4,9%	3,6%	4,6%	2,3%
40-44	2,3%	11,5%	0,0%	0,0%	6,9%	5,2%	3,1%	5,6%
45-49	10,8%	4,8%	27,0%	3,0%	6,9%	5,2%	14,9%	4,3%
50-54	13,6%	5,4%	9,2%	7,6%	9,9%	7,5%	10,9%	6,8%
55-59	15,3%	11,9%	21,1%	6,9%	9,9%	7,5%	15,4%	8,7%
60-64	16,5%	13,2%	19,5%	13,1%	15,5%	10,6%	17,1%	12,3%
65-69	23,8%	15,8%	18,8%	17,1%	15,5%	10,6%	19,4%	14,5%
70-74	28,6%	18,1%	19,5%	20,1%	24,2%	16,7%	24,1%	18,3%
75-79	42,1%	23,5%	22,5%	22,2%	24,2%	16,7%	29,6%	20,8%
80-84	47,3%	27,4%	25,1%	27,4%	36,1%	27,0%	36,2%	27,3%
85+	58,2%	46,3%	33,5%	40,6%	44,7% ^a	39,7% ^a	45,4%	42,2%

a) na podstawie danych w grupie wiekowej 90+

Wartości uzyskane na podstawie danych z badań zagranicznych, podobnie jak wyniki badania Juszko-Piekut 2014, wskazują na rosnący udział cSCC wśród nowych zachorowań NMSC wraz z wiekiem oraz na większy udział cSCC wśród mężczyzn niż kobiet. Jednocześnie uwzględnienie średniego odsetka cSCC wśród NMSC z badań zagranicznych w oszacowaniach populacyjnych w miejsce odsetków z polskiego badania prowadzi do uzyskania większej liczby chorych ze zdiagnozowanym cSCC w Polsce w latach 1997-2023.

A.1.2.3 Zaawansowany cSCC, progresja choroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie odsetka chorych z zaawansowanym cSCC wśród wszystkich cSCC. Odpowiednie dane znaleziono w badaniach zagranicznych.

Największym i jednocześnie najnowszym spośród odnalezionych jest badanie, którego wyniki przedstawiono w publikacji Venables 2019 [10]. Celem tego badania było określenie zapadalności na cSCC ogółem oraz w postaci przerzutowej w Anglii, na podstawie danych krajowego rejestru nowotworów (*National Cancer Registration and Analysis Service, NCRAS*) w latach 2013–2015. W tym czasie zdiagnozowano niemal 77 tys. nowych zachorowań cSCC oraz 1,6 tys. wystąpień przerzutowego cSCC. Szczegółowe dane zebrane w ramach badania pozwoliły na zbudowanie

krzywych Kaplana-Meiera, określających prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutowej postaci choroby w pierwszych 3. latach od zachorowania. Ze względu na ogólnokrajowy zasięg badania, jego wyniki charakteryzują się wysoką wiarygodnością.

Oprócz opisanego powyżej badania odnaleziono również 2 publikacje będące przeglądem literatury. W pierwszym z nich (Alotaibi 2019 [50]) dokonano przeszukania w bazach PubMed oraz Cochrane Library, po raz ostatni w grudniu 2018 r. Finalnie do przeglądu włączono 15 badań pierwotnych, najstarsze opublikowane w roku 2009. Niestety, jak wskazuje ocena jakości i wiarygodności odnalezionych badań, dokonana przez autorów przeglądu Alotaibi 2019 większość z nich charakteryzuje się niską lub umiarkowaną jakością, a jedynie 3 prace oceniono jako wysokiej jakości. Wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują na bardzo dużą rozbieżność w zakresie uzyskanych wyników – docelowo przerzutowa postać choroby może wynosić od niespełna 2% do nawet powyżej 15% wszystkich zachorowań. Ze względu na znaczną rozbieżność wyników pojedynczych badań, do dalszych prac w ramach niniejszej analizy zakwalifikowano wyłącznie 3 prace, które w ramach odnalezionego przeglądu scharakteryzowano jako badania o wysokiej jakości, tj. Nelson 2017 [14], Hutting 2017 [15] oraz Schmultz 2013 [51].

W drugim z odnalezionych przeglądów (Rowe 1992 [11]) przeanalizowano dostępną na czas przygotowania opracowania literaturę poczynając od roku 1940. Podsumowaniem prac była ocena występowania nawrotów choroby, przerzutów (w tym analizy miejsc nawrotu/przerzutu) w zależności od zastosowanego leczenia i rodzaju operacji po pierwszej diagnozie cSCC.

W dalszej części rozdziału przedstawiono dane z wymienionych powyżej badań. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w badaniach tych analizowano występowanie przerzutowej postaci choroby, co może być pojęciem węższym niż zaawansowany cSCC, na który oprócz przerzutów składa się też część pacjentów z postacią lokalnie zaawansowaną choroby. Z tego powodu, w ostatnim kroku obliczeniowym przeanalizowano, jaki odsetek pacjentów z populacji docelowej stanowią chorzy z postacią przerzutową choroby.

Przerzutowy cSCC na podstawie Venables 2019 [10]

Na podstawie wyników badania autorzy przedstawili w postaci krzywej Kaplana-Meiera dane dotyczące prawdopodobieństwa progresji do postaci przerzutowej choroby, osobno dla mężczyzn i kobiet w pierwszych 3 latach od zachorowania. Na potrzeby oszacowań niniejszej analizy, krzywe te sczytano w trzech punktach czasowych. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 65.
Przerzutowy cSCC – dane z badania Venables 2019

Kategoria	I. osób ze zdiagnozowanym cSCC	Przerzutowy cSCC		
		w 1. roku od zachorowania	w 2. roku od zachorowania	w 3. roku od zachorowania
Mężczyźni	60 642	1,25%	1,99%	2,42%
Kobiety	33 248	0,67%	0,98%	1,11%

Jak wynika z powyższych danych, ryzyko wystąpienia przerzutów jest około 2-krotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Zwraca uwagę również, że w badaniu Venables 2019 mężczyźni stanowią około 65% wyjściowej populacji chorych z cSCC. Tymczasem na podstawie przedstawionych w poprzednim rozdziale polskich oszacowań populacyjnych (rozdz. A.1.2.2, Tabela 61) odsetek ten jest niższy i wynosi 54,6%. Na podstawie danych z Tabela 65 oraz odsetka mężczyzn wśród zachorowań cSCC obliczonego na podstawie polskich danych stwierdzono, że:

- po 1. roku od zachorowania przerzuty wystąpią u 0,98% chorych z cSCC,
- po 2. latach od zachorowania przerzuty odległe wystąpią u 1,53% chorych z cSCC,
- po 3. latach od zachorowania przerzuty odległe wystąpią u 1,84% chorych z cSCC.

Przerzutowy cSCC na podstawie Nelson 2017 [14], Hutting 2017 [15] oraz Schmultz 2013 [51]

W pozostałych przeanalizowanych badaniach dane w postaci krzywych Kaplana-Meiera nie były dostępne. Na ich podstawie możliwe było jedynie oszacowanie średniego odsetka chorych z przerzutami w okresie obserwacji danego badania. Każde z nich jest badaniem, w którym dane zbierano w sposób retrospektywny.

Badanie Nelson 2013 przeprowadzono w grupie 1,1 tys. chorych, u których zdiagnozowano cSCC w latach 2005-2014 w jednym z brytyjskich szpitali. W badaniu Hutting 2017 zebrano dane od chorych z cSCC zdiagnozowanym w okolicach twarzy leczonych w jednym ze szpitali w Holandii w latach 2007-2013. Finalnie uzyskano dane od niewielkiej grupy pacjentów liczącej jedynie 131 osób. Z kolei w badaniu Schmultz 2013 analizowano długoterminowe efekty leczenia pacjentów z cSCC w szpitalu akademickim w Bostonie (USA).

Dane z odnalezionych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 66.
Przerzutowy cSCC – dane w badaniach Nelson 2017, Hutting 2017, Schmultz 2013

Badanie	Okres obserwacji	Liczba osób z cSCC	Przerzuty cSCC		
			liczba osób	odsetek	średni czas do przerzutów
Nelson 2017 [14]	79 miesięcy [średnia]	1 122	18	1,60%	11 miesięcy
Hutting 2017 [15]	41 miesięcy [średnia]	131	2	1,53%	14,2 miesięcy
Schmultz 2013 [51]	50 miesięcy [mediana]	985	36	3,65%	b.d.

Odsetek pacjentów z cSCC, u których wystąpi progresja choroby do postaci przerzutowej, w badaniach Nelson 2017 oraz Hutting 2017 jest zbliżony i wynosi ok. 1,6% i jest on nieznacznie niższy niż obliczony poprzednio na podstawie Venables 2019 (1,84%). Dodatkowo na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że przerzuty występują najczęściej w pierwszych miesiącach od zachorowania, co jest zgodne z wnioskami z badania Venables 2019.

W badaniu Schmultz 2013 odsetek chorych z przerzutami był wyższy niż w pozostałych opisanych badaniach, nie udało się jednak wyjaśnić przyczyny tej rozbieżności.

Przerzutowy cSCC na podstawie Rowe 1992 [11]

Żadne z dotychczas omówionych badań nie pozwoliło na wskazanie finalnego odsetka chorych, u którego wystąpią przerzuty ani na wskazanie maksymalnego czasu w jakim mogą one wystąpić. Dane takie dostępne są w ramach przeglądu Rowe 1992. Nie odnaleziono nowszych danych w tym zakresie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeglądu Rowe 1992, w zakresie skumulowanego odsetka pacjentów, u którego wystąpi przerzutowa postać choroby lub jej wznowa, w zależności od czasu od zakończonego leczenia pierwotnego nowotworu cSCC.

Tabela 67.
Przerzutowy cSCC oraz wznowy miejscowe – dane z przeglądu Rowe 1992

Kategoria	Czas od zakończenia pierwszego leczenia (skumulowany odsetek)					
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	> 5 lat
Wznowa miejscowa	58%	75%	83%	91%	95%	100%
Przerzuty odległe	69%	84%	91%	93%	96%	100%

Jak wynika z powyższych danych, większość przerzutów występuje w pierwszych 2-3 latach od zakończenia leczenia pierwotnego cSCC. Po 5. latach od zakończenia pierwszego leczenia skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpi wznowa miejscowa lub przerzuty odległe wynosi co najmniej 95%. Nie jest jasne, jak kształtują się skumulowane odsetki w kolejnych latach oraz jaki jest maksymalny czas do wystąpienia wznowy/przerzutu.

Biorąc powyższe pod uwagę, w dalszych obliczeniach niniejszej analizy przyjęto założenie, że wznowa choroby, jak i przerzuty mogą wystąpić w pierwszych pięciu latach od zakończenia leczenia pierwotnego cSCC (po 5. latach przypisany będzie skumulowany odsetek równy 100%). Biorąc pod uwagę, że leczenie pierwotnego cSCC ma charakter krótkotrwały (leczenie chirurgiczne), powyższe odsetki będą odniesione do czasu od zachorowania / zdiagnozowana cSCC.

Przerzutowy cSCC, podsumowanie

Po przeanalizowaniu powyższych danych uznano, że na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystane zostaną dane z badania Venables 2019 oraz przeglądu Rowe 1992.

Badanie Venables jako jedyne dostarcza szczegółowych danych w postaci krzywych Kaplana-Meiera z dodatkowym podziałem na płeć, ponadto można uznać je za badanie o wysokiej wiarygodności, ze względu na ogólnokrajowy charakter. Pozostałe trzy badania były badaniami jednośrodkowymi oraz przeprowadzonymi na niewielkich populacjach (w porównaniu do badania Venables 2019). Niemniej warto pamiętać, że dwa z nich potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu Venables 2019.

Na podstawie wyników z przeglądu Rowe 1992 dokonano „przedłużenia” danych uzyskanych na podstawie Venables 2019, zakładając że skumulowany odsetek przerzutów (1,84%) po 3. latach od zachorowania stanowi 93% wszystkich przyszłych przerzutów.

Finalne wartości przyjęte w oszacowaniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68.
Przerzutowy cSCC – obliczenia na podstawie Venables 2019, Rowe 1992 oraz danych o zapadalności cSCC w Polsce

Kategoria	Odsetek chorych z zaawansowanym cSCC w kolejnych latach od zachorowania				
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Skumulowany	0,98%	1,53%	1,84%	1,88%	2,02%
W danym roku	0,98%	0,54%	0,31%	0,04%	0,14%

Zaawansowany cSCC

Jak zaznaczono na wstępie niniejszego rozdziału, dane z odnalezionych zagranicznych badań dotyczą występowania postaci przerzutowej choroby. Z tego względu obliczone dotychczas wartości dotyczące prawdopodobieństwa progresji choroby do postaci zaawansowanej są niepełne. W ramach przeprowadzonych na potrzeby BIA przeszukań nie odnaleziono żadnych danych, które pozwoliłyby na określenie stopnia tego niedoszacowania.

Z tego powodu wykorzystano dane z 3 badań (Hillen 2018 [52], Jarkowski 2016 [53], EMPOWER-CSCC-1 [9, 16]) włączonych do przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [16] (w czwartym z nich takie dane nie były dostępne). Na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów w tych badaniach, możliwe było wskazanie liczby pacjentów włączonych do nich, którzy charakteryzowali się postacią przerzutową lub lokalnie zaawansowaną choroby, która nie kwalifikowała się do radykalnego leczenia chirurgicznego / radykalnej chemioterapii.

W przypadku badań Hillen 2018 [52] oraz Jarkowski 2016 [53] uwzględniono dane od wszystkich pacjentów włączonych do badania. W przypadku badania klinicznego EMPOWER-CSCC-1 [9, 16] oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii CEM, ze względu na sposób jego

przeprowadzenia, uwzględniono dane wyłącznie od pacjentów włączonych na pierwszym etapie rekrutacji do badania (dawka CEM 3 mg/kg m.c.), kiedy to włączano pacjentów z zaawansowanym cSCC. Pominięto natomiast podgrupę włączoną w drugim etapie rekrutacji (dawka CEM 350 mg), gdyż włączano wyłącznie chorych z postacią przerzutową choroby.

Finalne dane z trzech badań klinicznych dotyczące charakterystyki pacjentów oraz obliczony na tej podstawie odsetek pacjentów z przerzutową postacią cSCC wśród pacjentów z zaawansowaną postacią cSCC przedstawia kolejna tabela.

Tabela 69.
Charakterystyka pacjentów z zaawansowanym cSCC w badaniach klinicznych

Badanie	Liczba osób z cSCC, w tym			Odsetek przerzutowych cSCC wśród zaawansowanych cSCC
	ogółem	lokalnie zaawansowany cSCC ^a	przerzutowy cSCC	
EMPOWER- CSCC-1 [9, 16],	137	78	59	43,1%
Hillen 2018 [52]	190	76	114	60,0%
Jarkowski 2016 [53]	25	19	6	24,0%

a) niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

Wyniki w zakresie charakterystyki pacjentów w badaniach klinicznych są bardzo rozbieżne. Finalnie zdecydowano, że najlepszym podejściem będzie wykorzystanie odsetka obliczonego na podstawie badania klinicznego EMPOWER-CSCC-1, ze względu na fakt, że to źródło danych będzie najbardziej reprezentatywne do oszacowania wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii CEM.

Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono finalne wartości prawdopodobieństw wystąpienia progresji do postaci zaawansowanej choroby.

Tabela 70.
Zaawansowany cSCC – podsumowanie wartości w obliczeniach – wartość podstawowa

Kategoria	Odsetek chorych z zaawansowanym cSCC w kolejnych latach od zachorowania				
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Skumulowany	2,29%	3,55%	4,27%	4,36%	4,69%
W danym roku	2,29%	1,26%	0,72%	0,09%	0,33%

Na podstawie danych o liczbie nowych zachorowań cSCC w Polsce (rozd. A.1.2.2, Tabela 61) oraz danych z powyższej tabeli możliwe jest wskazanie liczby nowych przypadków zaawansowanego cSCC w Polsce w latach 1997-2023.

Tabela 71.
Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym cSCC w Polsce w latach 1997-2023 – wyniki oszacowań

Rok	Liczba nowych chorych z zaawansowanym cSCC	Rok	Liczba nowych chorych z zaawansowanym cSCC
1997	20 ^a	2011	91
1998	31 ^a	2012	101
1999	38 ^a	2013	110
2000	39 ^a	2014	118
2001	44	2015	118
2002	47	2016	115
2003	51	2017	118
2004	54	2018	126
2005	61	2019	132
2006	65	2020	137
2007	68	2021	142
2008	71	2022	147
2009	75	2023	152
2010	81	-	-

a) liczba niedoszacowana; w celu obliczenia pełnej liczby należałoby wyznaczyć liczbę zachorowań cSCC począwszy od roku 1993, jednakże na potrzeby niniejszej analizy nie było to konieczne

Ze względu na niepewność co do wartości zmiennej określającej w obliczeniach odsetek przerzutowych cSCC wśród zaawansowanych cSCC przeprowadzono alternatywne oszacowania po uwzględnieniu wartości na podstawie danych z badania Hillen 2018, co zmniejsza odsetek chorych z zaawansowanym cSCC w kolejnych latach, tym samym zmniejszając liczebność populacji docelowej.

Tabela 72.
Zaawansowany cSCC – podsumowanie wartości w obliczeniach – wartości alternatywne

Kategoria	Odsetek chorych z zaawansowanym cSCC w kolejnych latach od zachorowania				
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Skumulowany	1,64%	2,55%	3,06%	3,13%	3,37%
W danym roku	1,64%	0,91%	0,52%	0,07%	0,24%

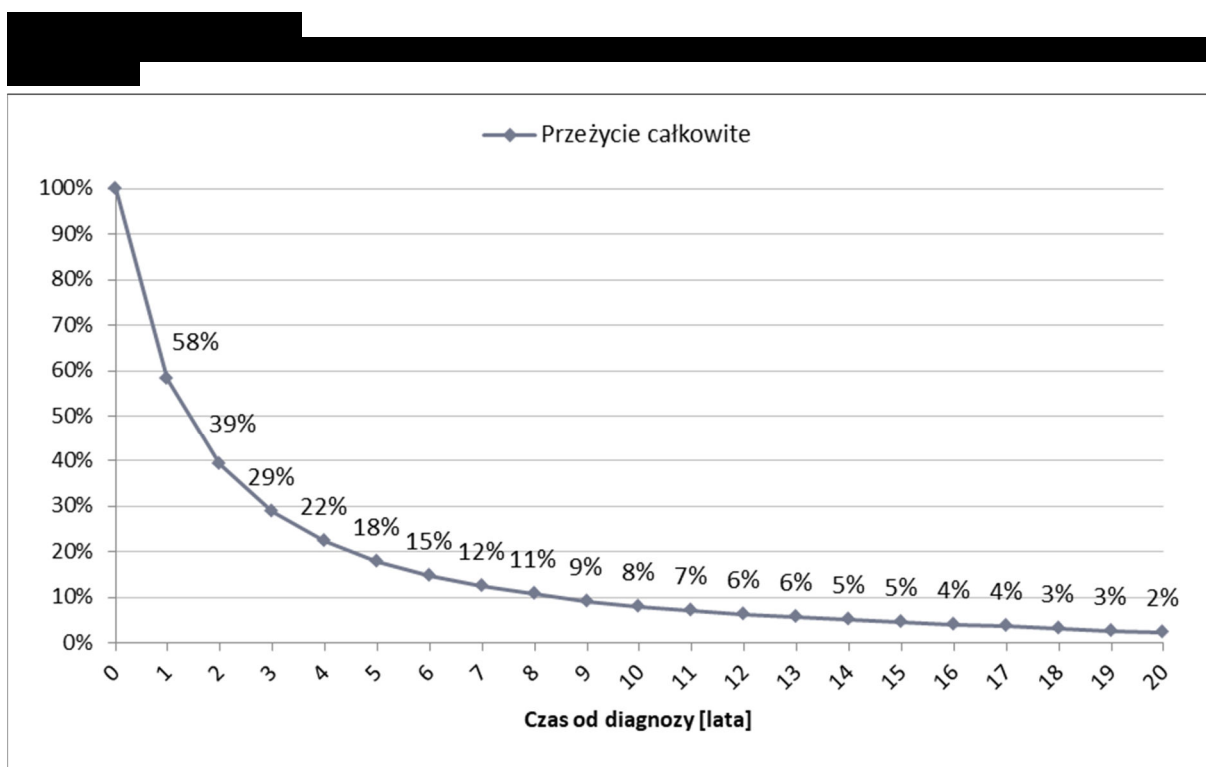
Nie przeprowadzono analogicznych obliczeń po uwzględnieniu danych z badania Jarkowski 2016, ze względu na fakt że jest to bardzo małe badanie oraz że wszyscy pacjenci w nim otrzymali leczenie z wykorzystaniem dodatkowej chemioterapii paliatywnej, co nie w pełni odpowiada sposobowi postępowania z pacjentami z populacji docelowej (takie leczenie w Polsce stosuje tylko połowa z nich).

A.1.2.4 Zaawansowany cSCC, przeżycie

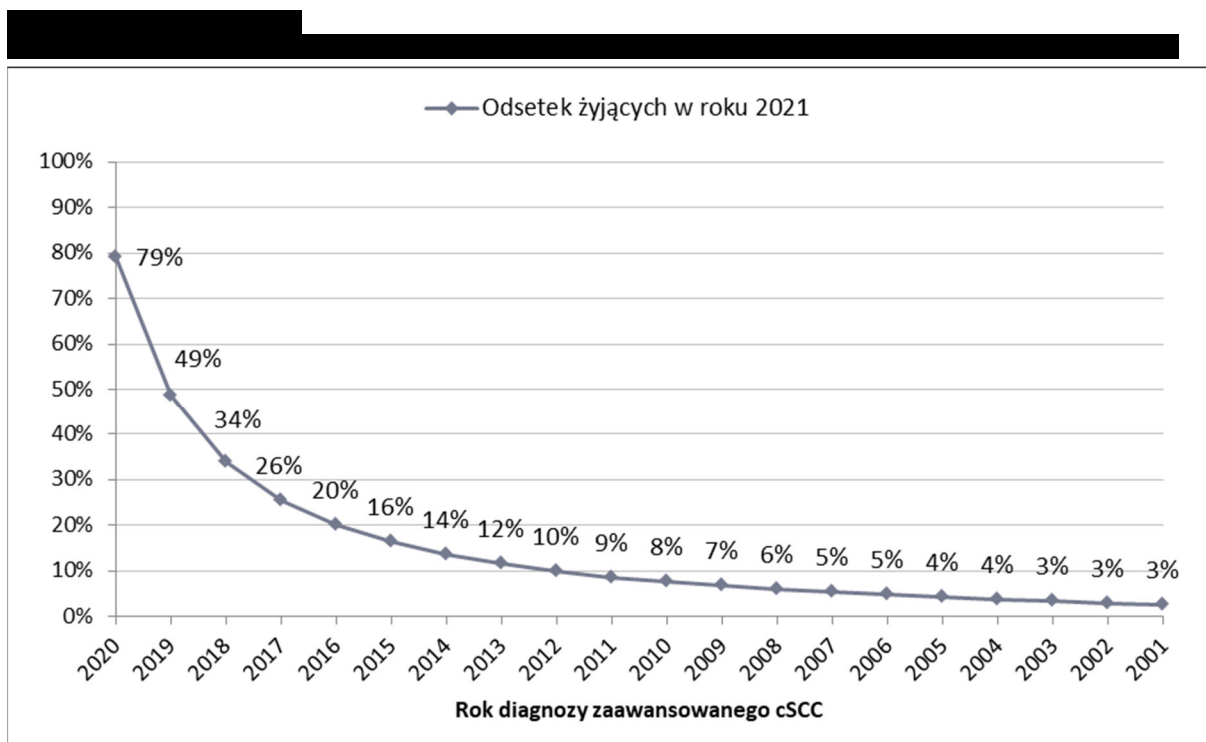
W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie przeżycia chorych z zaawansowaną postacią cSCC. Wśród odnalezionych badań zagranicznych w żadnym z nich nie analizowano długoterminowego przeżycia w populacji odpowiadającej lub zbliżonej do populacji docelowej niniejszej analizy.

Tym samym zdecydowano się na wykorzystanie danych dotyczących przeżycia bezpośrednio z analizy ekonomicznej [1]. W poniższej tabeli zestawiono wartości dla wyestymowanej krzywej przeżycia dla terapii BAT, która stanowi obecny standard postępowania w populacji polskiej. Szczegółowe wartości znajdują się w pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej na arkuszu 'Arm2'. Ponieważ na tym etapie BIA obliczenia prowadzone są na danych rocznych, wykorzystano wartości parametrów przeżycia uzyskane dla cyklu 12-miesięcznego. Zgodnie z przyjętą metodą, na potrzeby BIA przyjęto maksymalnie 20-letnie całkowite przeżycie.

Na poniższym wykresie przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z zaawansowanym cSCC na podstawie analizy ekonomicznej dla terapii BAT.



Bezpośrednie wykorzystanie powyższych danych w oszacowaniach populacyjnych prowadziłoby do niedoszacowania liczby żyjących chorych w roku 2021. Wynika to z faktu, że dotychczasowe obliczenia prowadzone były na danych rocznych, natomiast w praktyce klinicznej zarówno zapadalność, jak i progresja choroby ma charakter ciągły. Dlatego też dla danych dotyczących przeżycia na tym etapie dokonano korekty połowy cyklu (połowy roku).



Na podstawie powyższych danych oraz o liczbie nowych wystąpień zaawansowanej postaci cSCC (Tabela 71, tylko dane z lat 2001-2020 ze względu na założenie maksymalnie 20-letniego przeżycia lub tylko dane z lat 2016-2020 w przypadku uwzględnienia chorych tylko z ostatnich 5 lat) można obliczyć liczbę chorych z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanych przed rokiem 2021 oraz którzy będą żyć w roku 2021.

A.1.2.5 Populacyjne dane eksperckie

W niniejszym rozdziale zestawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, które zostały wykorzystane w ramach niniejszego BIA bezpośrednio jako źródło danych lub w ramach walidacji odnalezionych danych i obliczeń.

Wielkość populacji / epidemiologia - odpowiedzi

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

A.1.3. Synteza danych

Oszacowania podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie źródeł danych wykorzystanych w kolejnych krokach obliczeniowych dla oszacowania wielkości populacji docelowej.

Jak przedstawiono w rozdziale głównym (2.5) dla chorych:

- z zaawansowanym cSCC w latach 2021-2023 w populacji docelowej uwzględnione są wszystkie nowe przypadki,
- z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym przed rokiem 2021 uwzględnieni są tylko chorzy w stanie sprawności poniżej ECOG 3-4 oraz dodatkowo tylko z ostatnich 5. lat.

Tabela 74.

Źródła danych w oszacowaniach populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	Zaawansowany cSCC zdiagnozowany w latach 2021-2023	Zaawansowany cSCC zdiagnozowany przed rokiem 2021
Liczba nowych zachorowań NMSC		KRN, prognoza
Liczba nowych cSCC		Juszko-Piekut 2014 [8]
Liczba nowych zaawansowanych cSCC	Venables 2019 [10], Rowe 1992 [11], badanie kliniczne EMPOWER-CSCC-1 [9, 16], założenia	
Przeżycie chorych z zaawansowanym cSCC	-	Krzywa OS z analizy ekonomicznej [1]
Spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	Założenie	Założenie, opinia ekspertów [4], krzywa OS z analizy ekonomicznej [1]

Tabela 75.
Oszacowanie populacji docelowej – populacja docelowa – oszacowania podstawowe

Podgrupa	2021	2022	2023
Populacja docelowa, w tym:	■	■	■
2. Pacjenci noworozpoznani z zaawansowanym cSCC zdiagnozowanym w latach 2021-2023	■	■	■
3. Pacjenci żyjący z zaawansowanym cSCC, zdiagnozowani przed rokiem 2021	■	■	■

Oszacowania alternatywne – noworozpoznany zaawansowany cSCC

Dla dwóch spośród parametrów omówionych w analizie danych, uznano za możliwe uwzględnienie alternatywnych wartości w ramach obliczeń alternatywnych, co przedstawiono w poniższej tabeli. Dla pozostałych (zapadalność NMSC, przeżycie) nie odnaleziono alternatywnych danych.

Tabela 76.
Źródła danych w oszacowaniach populacji docelowej – obliczenia alternatywne

Parametr	Odsetek cSCC wśród NMSC ^a	Odsetek przerzutowych cSCC wśród zaawansowanych cSCC
Źródło danych	Juszko-Piekut 2014 (Tabela 64)	badanie EMPOWER-CSCC-1 (43,1% Tabela 72)
Obliczenia alternatywne 1	Dane zagraniczne (Tabela 64)	-
Obliczenia alternatywne 2	-	Hillen 2018 (60,0% Tabela 72)

a) w kolejnym kroku obliczeniowym do uśrednienia krzywej czasu do wystąpienia przerzutów wykorzystywany jest odsetek mężczyzn wśród nowych cSCC (rozdz. A.1.2.3), który nieznacznie zmienia się w zależności od źródła danych – tym samym w każdym wariantcie alternatywnym następuje jednoczesna modyfikacja tej krzywej.

Dla obu powyższych scenariuszy alternatywnych obliczono liczbę pacjentów z pierwszej podgrupy populacji docelowej. Dla użytkownika istnieje możliwość odtworzenia tych kalkulacji w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja', gdzie istnieje możliwość zmiany wartości parametrów populacyjnych.

Tabela 77.
Oszacowanie populacji docelowej – noworozpoznany zaawansowany cSCC – obliczenia alternatywne

Wariant	2021	2022	2023
Obliczenia alternatywne 1	■	■	■
Obliczenia alternatywne 2	■	■	■

Powyższe wartości są wykorzystane w obliczeniach analizy wrażliwości, jako wariant maksymalny oraz minimalny dla liczebności pierwszej podgrupy populacji docelowej.

Oszacowania alternatywne – żyjący z zaawansowanym cSCC

W przypadku drugiej podgrupy populacji docelowej uznano, że założeniem mającym wpływ na niepewność oszacowań jest uwzględnienie skumulowanych chorych z zaawansowanym cSCC z

ostatnich 5 lat. Z tego względu przeprowadzono alternatywne oszacowania, w których nie uwzględniono tego założenia, tym samym zwiększając liczebność drugiej podgrupy populacji docelowej.

Tabela 78.
Oszacowanie populacji docelowej – żyjący z zaawansowanym cSCC – obliczenia alternatywne

Wariant	2021	2022	2023
Obliczenia alternatywne	■	■	■

A.2. Epidemiologia NMSC i cSCC w badaniach zagranicznych

W trakcie prac nad analizą odnaleziono szczegółowe dane epidemiologiczne (w postaci współczynników zapadalności oraz w podziale na płeć i wiek), dotyczące zapadalności NMSC lub cSCC w innych krajach. W celu przedstawienia możliwie najaktualniejszych danych przyjęto, że zostaną pokazane dane ze źródeł, które raportują zapadalność co najmniej od roku 2000.

Odpowiednie dane pochodzą z następujących źródeł:

- zapadalność NMSC:
 - baza nowotworów NORDCAN [54]; wygenerowano dane o zapadalności dla 5 krajów (Dania, Finlandia, Islandia, Norwegia, Szwecja) na podstawie danych z lat 2010-2016,
 - publikacji Litewskiego Rejestru Nowotworów [55]; przedstawiono w niej dane o zapadalności w roku 2012 (nie odnaleziono nowszych danych),
 - baza Czeskiego Rejestru Nowotworów [56]; wygenerowano dane o zapadalności na podstawie danych z lat 2010-2017,
 - baza epidemiologiczna na stronie internetowej *Cancer Research UK* [57]; przedstawione są dane o zapadalności w Wielkiej Brytanii na podstawie danych z lat 2014-2016,
 - bazy danych *ISD Scotland*, gdzie dostępne są m.in. dane epidemiologiczne dla występowania nowotworów skóry w Szkocji [47],
 - badanie epidemiologiczne Lipozenic 2010 [48] przedstawiające dane o zapadalności BCC i cSCC w Chorwacji w latach 2003-2005; przyjęto że zapadalność NMSC jest równa sumie zapadalności BCC i cSCC,
- zapadalność cSCC:
 - *ISD Scotland* (Szkocja) [47],
 - badanie epidemiologiczne Lipozenic 2010 (Chorwacja) [48],
 - badanie epidemiologiczne Birch-Johansen 2010 [49], w którym oceniono na podstawie danych z dwóch krajowych rejestrów (*Danish Cancer Registry, Danish Registry of Pathology*) zapadalność NMSC, BCC i cSCC w Danii w latach 1978-2007, przy czym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono dane od pacjentów z lat 2003-2007. Zwraca uwagę, że łączna zapadalność BCC i cSCC jest wyższa niż zapadalność NMSC uzyskana

na podstawie rejestru NORDCAN. Nie udało się wyjaśnić przyczyny zaobserwowanej rozbieżności.

Po przeanalizowaniu odnalezionych danych stwierdzono znaczną rozbieżność w zakresie raportowanych współczynników zapadalności między krajami. Nie udało się określić przyczyny tych rozbieżności. Tym samym zrezygnowano z uwzględnienia zagranicznych danych epidemiologicznych w procesie szacowania populacji docelowej – zostały one przedstawione wyłącznie w celach poglądowych.

W poniższej tabeli (Tabela 79) zestawiono surowe współczynniki zapadalności dla NMSC, określające liczbę zachorowań na 100 tys. badanej populacji w krajach, dla których odnaleziono dane. Zostały one uszeregowane w taki sposób, żeby po uwzględnieniu polskich danych demograficznych [58] obliczona łączna liczba nowych zachorowań NMSC była rosnąca dla kolejno wymienionych źródeł. Hipotetyczna liczba nowych rozpoznań NMSC na podstawie danych zagranicznych wynosi od 9,9 tys. na podstawie danych z Finlandii do niemal 90 tys. na podstawie danych z Czech.

W kolejnej tabeli (Tabela 80) zestawiono w analogiczny sposób surowe współczynniki zapadalności dla cSCC. Hipotetyczna liczba nowych rozpoznań cSCC na podstawie danych zagranicznych wynosi od około 6,6 tys. na podstawie danych z Chorwacji do niemal 20 tys. na podstawie danych ze Szkocji.

Tabela 79.
NMSC, współczynniki zapadalności na 100 tys. osób w innych krajach

Wiek (lata)	Finlandia	Islandia	Norwegia	Szwecja	Dania	Chorwacja	Litwa	Szkocja	Wielka Brytania	Czechy
Mężczyźni										
0-4	0,00	0,00	0,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00
5-9	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	0,10	0,00
10-14	0,19	1,31	0,09	0,11	0,33	0,00	0,00	0,70	0,30	0,57
15-19	0,27	0,00	0,17	0,20	0,16	0,00	1,00	0,67	0,60	1,50
20-24	0,17	1,14	0,33	0,38	0,39	0,00	0,00	1,67	2,30	2,21
25-29	0,33	1,20	0,75	0,30	0,59	0,00	4,10	5,78	6,40	4,57
30-34	0,72	0,00	1,32	0,59	1,89	3,57	6,70	17,19	15,30	11,38
35-39	1,94	1,29	2,39	1,68	2,01	7,14	7,50	33,69	32,20	21,09
40-44	2,05	8,07	3,58	2,70	4,97	17,85	24,30	53,93	56,20	37,49
45-49	4,04	5,37	4,53	6,08	7,23	57,15	36,10	74,95	97,00	66,92
50-54	6,13	9,30	7,91	10,82	13,02	71,43	39,70	138,31	151,60	114,84
55-59	13,55	17,19	16,21	22,65	23,99	117,86	79,00	209,09	236,40	202,07
60-64	22,66	28,40	37,08	44,98	50,72	171,43	129,90	340,76	378,90	380,72
65-69	50,19	67,25	76,43	90,00	100,68	303,57	223,10	515,70	647,60	679,96
70-74	110,46	103,16	138,91	166,99	199,94	467,86	295,50	814,04	1 001,80	1 163,02
75-79	194,32	255,12	248,90	293,93	326,90	696,43	483,60	1 384,99	1 441,90	1 799,24
80-84	338,06	313,86	414,53	456,06	477,03	1 150,00	506,80	1 877,83	1 938,90	2 440,14
85-89	566,17	601,00	622,58	732,35	774,15	725,00	575,20	2 399,70	2 271,30	2 976,75
90+	566,17	601,00	622,58	732,35	774,15	725,00	575,20	2 453,99	2 464,60	2 976,75

Wiek (lata)	Finlandia	Islandia	Norwegia	Szwecja	Dania	Chorwacja	Litwa	Szkocja	Wielka Brytania	Czechy
Kobiety										
0-4	0,10	0,00	0,10	0,05	0,09	0,00	0,00	0,00	0,10	0,09
5-9	0,10	0,00	0,09	0,00	0,18	0,00	0,00	0,00	0,20	0,19
10-14	0,00	0,00	0,09	0,11	0,17	0,00	0,00	0,00	0,50	0,33
15-19	0,19	0,00	0,45	0,16	0,08	0,00	2,10	2,12	1,10	1,43
20-24	1,22	0,00	0,70	0,58	0,73	0,00	1,00	1,13	3,00	3,57
25-29	0,34	2,50	0,43	0,68	0,96	0,00	4,20	4,17	9,20	7,08
30-34	0,85	2,55	1,13	1,20	0,79	0,00	19,10	17,17	21,70	17,38
35-39	1,42	0,00	1,27	1,84	2,72	0,00	18,20	33,56	39,30	34,74
40-44	2,22	1,37	3,48	3,54	5,19	0,00	26,10	68,25	70,30	59,25
45-49	2,94	3,98	5,71	7,68	8,38	6,61	52,20	93,68	110,00	95,48
50-54	6,39	9,30	9,74	12,61	13,72	6,60	73,20	122,57	148,00	137,78
55-59	10,72	33,40	16,59	19,79	22,50	21,14	104,70	160,59	201,00	203,57
60-64	19,06	22,26	26,65	36,67	39,11	34,36	154,90	224,75	281,80	309,07
65-69	32,75	61,91	50,77	66,25	67,56	67,40	209,10	308,83	420,10	472,00
70-74	58,79	111,07	90,93	101,18	111,49	114,98	281,70	456,34	604,70	684,32
75-79	100,67	154,31	151,15	163,49	155,20	200,88	337,70	647,87	785,80	902,82
80-84	167,53	240,87	212,01	240,97	220,77	401,76	375,10	798,92	971,50	1 149,89
85+	339,26	349,08	387,30	412,90	381,28	405,73	334,90	1 042,88	1 107,20	1 358,95

Tabela 80.
cSCC, współczynniki zapadalności na 100 tys. osób w innych krajach

Wiek (lata)	Mężczyźni			Kobiety		
	Chorwacja	Dania	Szkocja	Chorwacja	Dania	Szkocja
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,71
20-24	0,00	0,05	0,00	0,00	0,27	0,00
25-29	0,00	0,05	0,53	0,00	0,27	0,52
30-34	0,00	1,46	1,72	0,00	1,97	0,00
35-39	0,00	1,46	3,01	0,00	1,97	1,16
40-44	0,00	5,31	1,25	0,00	6,55	7,85
45-49	5,29	5,31	8,09	1,32	6,55	4,51
50-54	3,96	21,25	18,75	2,64	18,98	6,68
55-59	17,18	21,25	31,96	3,96	18,98	19,04
60-64	22,47	74,55	56,27	11,89	45,10	29,57
65-69	42,29	74,55	122,82	25,11	45,10	48,83
70-74	67,40	206,80	232,93	47,58	95,50	82,38
75-79	134,80	206,80	583,66	66,08	95,50	151,93
80-84	252,42	488,55	888,94	149,34	218,95	218,90
85-89	249,78	488,55	1 367,86	155,95	218,95	442,43
90+	249,78	674,55	1 493,38	155,95	373,70	528,34

A.3. Dane kliniczne z analizy ekonomicznej

W niniejszym rozdziale zestawiono w formie tabelarycznej szczegółowe wartości dotyczące przeżycia całkowitego, wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy wpływu na budżet.

A.3.1. Cemiplimab

Tabela 81.
Przeżycie całkowite (OS), wolne od progresji (PFS) oraz czas trwania leczenia (TD) – terapia CEM – dane w BIA

Miesiąc / cykl	OS	PFS	TD		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					

Miesiąc / cykl	OS	PFS	TD		
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					

A.3.2. Najlepsza dostępna terapia

Tabela 82.
Przeżycie całkowite (OS) oraz wolne od progresji (PFS) – BAT – dane w BIA

Miesiąc / cykl	OS	PFS
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

Miesiąc / cykl	OS	PFS
19	■	■
20	■	■
21	■	■
22	■	■
23	■	■
24	■	■
25	■	■
26	■	■
27	■	■
28	■	■
29	■	■
30	■	■
31	■	■
32	■	■
33	■	■
34	■	■
35	■	■
36	■	■

Zgodnie z przyjętym założeniem w scenariuszu istniejącym PFS jest modelowany tylko dla chorych z pierwszej podgrupy populacji docelowej