



IGNORANTIA NOCET

LIBTAYO[®] (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sanofi Aventis Sp. z o. o.

Warszawa, 29.07.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi Aventis Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna	19
3. Perspektywa	19
4. Horyzont czasowy.....	19
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	20
5.1. Skuteczność kliniczna	20
5.1.1. Skuteczność cemiplimabu (CEM).....	20
5.1.2. Skuteczność w ramieniu najlepszej dostępnej terapii (BAT).....	22
5.1.3. Porównanie CEM vs. BAT.....	23
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	25
6. Technika analityczna	26
7. Modelowanie.....	28
7.1. Struktura modelu	28
7.2. Charakterystyka chorych oraz kryterium odpowiedzi	31
7.3. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu	31
7.3.1. Modelowanie przeżycia przed progresją oraz przeżycia całkowitego	31
7.3.2. Przeżycie w ramieniu cemiplimabu.....	33
7.3.1. Przeżycie w ramieniu BAT	39

7.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych	52
7.4. Jakość życia w modelu.....	53
7.4.1. Użyteczności przed progresją i po progresji choroby.....	54
7.4.2. Użyteczności związane z wiekiem chorych	63
7.4.3. Obniżki użyteczności.....	65
7.5. Horyzont czasowy w modelu.....	67
7.6. Dyskontowanie	69
8. Analiza kosztów	69
8.1. Koszt leków.....	70
8.1.1. Dawkowanie leków.....	71
8.1.2. Ceny leków	71
8.1.3. Zestawienie kosztów leków.....	72
8.2. Koszty przepisania i podania leków	73
8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego.....	73
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	74
8.4.1. Diagnostyka w ramach programu lekowego.....	74
8.4.2. Diagnostyka poza programem lekowym.....	79
8.5. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	83
8.6. Koszty leczenia wspomagającego	84
8.6.1. Koszty leczenia rany	84
8.6.2. Koszty leczenia przeciwbólowego	89

8.6.3. Koszty opieki psychologicznej (analiza wrażliwości).....	92
8.7. Koszt leczenia paliatywnego	93
8.7.1. Radioterapia paliatywna.....	93
8.7.2. Opieka paliatywna i hospicyjna.....	93
8.8. Całkowity koszt różniący	95
9. Założenia i dane wejściowe	97
10. Wyniki analizy.....	109
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	109
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	114
10.3. Analiza CUR	117
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	118
11.1. Wyniki analizy wrażliwości	119
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	143
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	144
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	145
13. Walidacja modelu.....	148
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	148
13.2. Walidacja konwergencji.....	150
13.3. Walidacja zewnętrzna.....	150
14. Ograniczenia i założenia	153
15. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	156

16. Dyskusja.....	157
17. Załączniki	160
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	160
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	160
17.1.2. Strategia wyszukiwania.....	161
17.1.3. Selekcja badań.....	161
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	163
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	163
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	164
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	165
17.2.2. Strategia wyszukiwania.....	165
17.2.3. Selekcja badań.....	166
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	169
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	169
17.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej	170
17.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	170
17.3.2. Strategia wyszukiwania.....	170
17.3.3. Selekcja badań.....	171

17.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	173
17.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	173
17.4. Analiza przeżycia.....	178
17.4.1. Wykresy log-skumulowanego hazardu	178
17.4.2. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych	181
17.5. Wyniki <i>Badania kwestionariuszowego</i>	181
17.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej	183
17.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	184
18. Spis tabel	187
19. Spis rysunków.....	195
20. Bibliografia.....	197

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AD	ang. <i>anxiety/depression</i> – niepokój/depresja
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	ang. <i>appetite loss</i> – utrata apetytu
ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
AST	aminotransferaza asparagininowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BAT	ang. <i>best available technology</i> – najlepsza dostępna terapia
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BCC	ang. <i>Basal cell carcinoma</i> – rak podstawnokomórkowy skóry
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD	cena detaliczna
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CF	ang. <i>cognitive functioning</i> – funkcjonowanie społeczne
CHB	cena handlowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CO	ang. <i>constipation</i> - zaparcie
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DI	ang. <i>diarrhea</i> - biegunka
DOR	ang. <i>duration of response</i> - czas trwania odpowiedzi
DY	ang. <i>dyspnea</i> - duszność
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową

Skrót	Rozwinięcie
EF	ang. <i>financial functioning</i> – funkcjonowanie finansowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-3L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach i 3 poziomach
EQ-5D-5L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach i 5 poziomach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analog Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia za pomocą wizualnej skali analogowej
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FI	ang. <i>fatigue</i> - zmęczenie
FT4	tyroksyna wolna
HHI	ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i> – inhibitor szlaku Hedgehog
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICR	ang. <i>Independent Central Review</i> – ocena niezależnego komitetu centralnego
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KLRP-1	<i>Kompleksowe leczenie ran przewlekłych</i>
KM	Krzywe Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laBCC	ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> – miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
mBCC	ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i> – przerzutowy rak podstawnokomórkowy skóry
Mob	ang. <i>mobility</i> - mobilność
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

Skrót	Rozwinięcie
NV	ang. <i>nausea and vomiting</i> – nudności oraz wymioty
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PA	ang. <i>pain</i> - ból
Pain	ból/dyskomfort
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PF	ang. <i>physical functioning</i> – funkcjonowanie fizyczne
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PPS	ang. <i>post progression survival</i> – przeżycie po progresji
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RF	ang. <i>role functioning</i> – funkcjonowanie w rolach
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SC	ang. <i>self-control</i> - samodzielność
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SF	ang. <i>social functioning</i> – funkcjonowanie społeczne
SL	ang. <i>sleep (insomnia)</i> - bezsenność
TD	ang. <i>treatment duration</i> – krzywa czasu leczenia
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do zakończenia leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UA	ang. <i>usual activities</i> – czynności życia codziennego
UCZ	urzędowa cena zbytu
SCC	ang. <i>squamous cell carcinoma</i> , rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy) skóry

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce cemiplimabu (LIBTAYO®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊗ dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry (ang. laBCC – *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC – *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*).

Ponadto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego* wnioskowana populacja obejmuje chorych,

[REDACTED]

Wskazana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem oraz wysokim obciążeniem chorobą. Pomimo niewielkiej częstotliwości występowania zaawansowanej postaci raka podstawnocomórkowego skóry oraz jeszcze rzadszego rozwoju postaci przerzutowej (połączonej ze zwiększoną śmiertelnością), zaawansowane BCC stanowi istotny problem kliniczny. Charakter nowotworu, związany z naciekaniem okolicznych tkanek oraz niszczeniem sąsiadujących struktur (kości, chrząstek) może prowadzić do istotnych zniekształceń, defektów estetycznych oraz znaczącego pogorszenia jakości życia. Chorzy z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry doświadczają przewlekłego bólu, zwiększonego ryzyka infekcji z powodu otwartych ran, a w konsekwencji również utraty funkcjonalności tkanek. Wiąże się to również ze wzrostem chorobowości – u chorych rozpoznaje się częściej inne nowotwory skóry, w tym czerniaka. Choroba może również skutkować istotnymi ograniczeniami w poruszaniu się lub funkcjonowaniu (lokalizacja zmian głównie w obrębie głowy, twarzy oraz szyi). Ponadto pacjenci obarczeni są często działaniami niepożądanymi występującymi na skutek leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii. Wysokie jest również obciążenie psychospołeczne oraz emocjonalne chorych.

Zarówno ze względu na przewlekły ból ograniczający fizyczną aktywność, jak i mocno zniekształcające zmiany wpływające na codzienne funkcjonowanie, wygląd oraz samoocenę chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry częściej chorują na depresję oraz zaburzenia lękowe, często związane z ograniczeniem zasobów finansowych związanych z leczeniem.

Aktualnie brakuje alternatywnych opcji terapeutycznych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem HHL. Chorzy po niepowodzeniu terapii wismodegibem nie mają dostępu do żadnego aktywnego leczenia, mogą otrzymywać jedynie najlepszą dostępną terapię (BAT), tj. leczenie objawowe (wspomagające leczenie przeciwbólowe, leczenie ran) i opiekę paliatywną. Widoczna jest więc bardzo duża, niezaspokojona potrzeba na terapię, która wydłuży oraz polepszy jakość życia chorych. Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* dowiedziono, że terapia cemiplimabem ma wpływ na wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawę jakości życia chorych.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto, finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie cemiplimab (CEM) porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. *best available technology*). Zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* oraz *Badaniem kwestionariuszowym* BAT obejmuje między innymi leczenie ran, terapię uśmierzania bólu, opiekę i leczenie paliatywne (w tym paliatywną radioterapię).

Do oceny opłacalności stosowania cemiplimabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania *EMPOWER BCC-1*. Uwzględnione badanie dla cemiplimabu jest badaniem jednoramiennym. Niemożliwe więc było bezpośrednie porównanie interwencji z komparatorem. W celu oszacowania skuteczności (szacowania przeżycia) oraz bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu dokonano porównania interwencji (danych dla całej

rozważanej populacji) z komparatorem BAT z wykorzystaniem dwóch podejść dotyczących szacowania efektów dla komparatora:

- historycznej grupy kontrolnej z poprzedniej linii leczenia, tj. na podstawie przeżycia po progresji (PPS, ang. *post progression survival*) podczas leczenia inhibitorem Hedgehog. Przy odzwierciedleniu efektu komparatora oszacowano dane dotyczące przeżycia po progresji dla populacji docelowej leczonej w poprzedniej linii leczenia na podstawie badania *ERIVANCE* (analiza podstawowa) oraz badania z polskiej praktyki klinicznej – *Słowińska 2022* (analiza wrażliwości);
- badanie retrospektywnego *Cowey 2022* prezentującego przeżycie całkowite dla chorych nierozpoczynających II linii leczenia (analiza wrażliwości).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności. Terapia z wykorzystaniem cemiplimabu jest jedyną aktywną, dostępną, zarejestrowaną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry po niepowodzeniu leczenia HHI. W związku z powyższym nie ma możliwości przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym cemiplimab zostałby porównany z inną, aktywną terapią. Z kolei prowadzenie badania w rozpatrywanym wskazaniu, gdzie w ramieniu komparatora chorzy stosowali wyłącznie leczenia objawowe/placebo/brak aktywnej terapii byłoby wysoce nieetyczne.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model przeżycia podzielonego dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty leczenia paliatywnego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największą niepewnością oszacowań.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla CEM vs BAT

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Cemiplimab jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnocomórkowego skóry w II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu leczenia inhibitorem szlaku Hedgehog. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność wnioskowanej terapii oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie cemiplimabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

Finansowanie cemiplimabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, pozwalającego na istotne wydłużenie życia chorych, przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co niewątpliwie zgodne jest z priorytetami zdrowotnymi Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce cemiplimabu (LIBTAYO®) u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog.

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

Populacja:

- ⊕ Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku HedgeHog.

Interwencja:

- ⊕ cemiplimab (CEM).

Komparator:

- ⊕ najlepsza dostępna terapia (BAT)¹.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - lat życia,
 - lat życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych z populacji docelowej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

¹ Zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* tożsame z brakiem aktywnego leczenia, w arkuszu kalkulacyjnym określane również mianem BSC (ang. *best supportive care* – najlepszej opieki wspomagającej)

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania przeżycia dla cemiplimabu względem najlepszej dostępnej terapii stosowanej w Polsce u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, danych uwzględnionych w modelowaniu (dostarczonych przez Wnioskodawcę) oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model przeżycia podzielonego zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty

ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 35-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie cemiplimabu z brakiem aktywnej terapii. Dla cemiplimabu odnaleziono otwarte badanie wieloośrodkowe, jednoramienne fazy II – *EMPOWER BCC-1*.

5.1.1. Skuteczność cemiplimabu (CEM)

W *Analizie klinicznej* przedstawiono ocenę skuteczności cemiplimabu na podstawie otwartego, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania *EMPOWER BCC-1*. Wszystkie otrzymane dane prezentowane są z uwzględnieniem oceny niezależnego komitetu centralnego (ICR, ang. *Independent Central Review*). W *Analizie klinicznej* rozpatrywano dostępne dane dotyczące skuteczności cemiplimabu dla pełnej wnioskowanej populacji oraz dla subpopulacji laBCC oraz mBCC.

Dla opisywanego badania, dla daty odcięcia maj 2021 r. dostępne były wyniki dla następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego;
 - czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie.
-

Najistotniejsze punkty końcowe dla daty odcięcia 05.2021 dla pełnej populacji chorych dotyczyły:

[Redacted text block]

Wyróżnione punkty końcowe przedstawiono dla populacji ogółem, gdyż taka populacja całkowita rozpatrywana jest w modelowaniu ekonomicznym.

[Redacted text block]

Dokładna charakterystyka dotycząca skuteczności dla analizowanej technologii została opisana w *Analizie klinicznej*.

² W badaniu definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią CR (ang. *complete response*) lub odpowiedzią częściową PR (ang. *partial response*)

5.1.2. Skuteczność w ramieniu najlepszej dostępnej terapii (BAT)

Ze względu na fakt, że odnalezione badanie stanowi badanie jednoramienne, a także ograniczone są dane dotyczące przeżycia dla chorych obejmujących wnioskowaną populację, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia (co jest tożsame z uwzględnionym komparatorem BAT), w *Analizie klinicznej* uwzględniono alternatywne metody do oszacowania przeżycia dla BAT w oparciu o:

- **historyczną grupę kontrolną z poprzedniej linii leczenia: przeżycia po progresji (PPS) podczas leczenia inhibitorami Hedgehog.** Efekt komparatora przybliżono za pomocą parametru PPS obliczonego dla populacji docelowej leczonej w poprzedniej linii leczenia na podstawie badań *ERIVANCE* (analiza podstawowa) oraz *Słowińska 2022* (analiza wrażliwości);
- retrospektywne badanie *Cowey 2022*, które jest badaniem przeprowadzonym na niewielkiej grupie chorych, ale stanowi jedyne źródło danych dla chorych nieotrzymujących leczenia w populacji docelowej.

Analiza historycznej grupy kontrolnej z poprzedniej linii leczenia: przeżycie po progresji (PPS) podczas leczenia inhibitorami Hedgehog

1) Badanie ERIVANCE

[Redacted text block]

2) Badanie *Słowińska 2022*

[Redacted text block]

Analiza *Cowey 2022*

[Redacted text block]

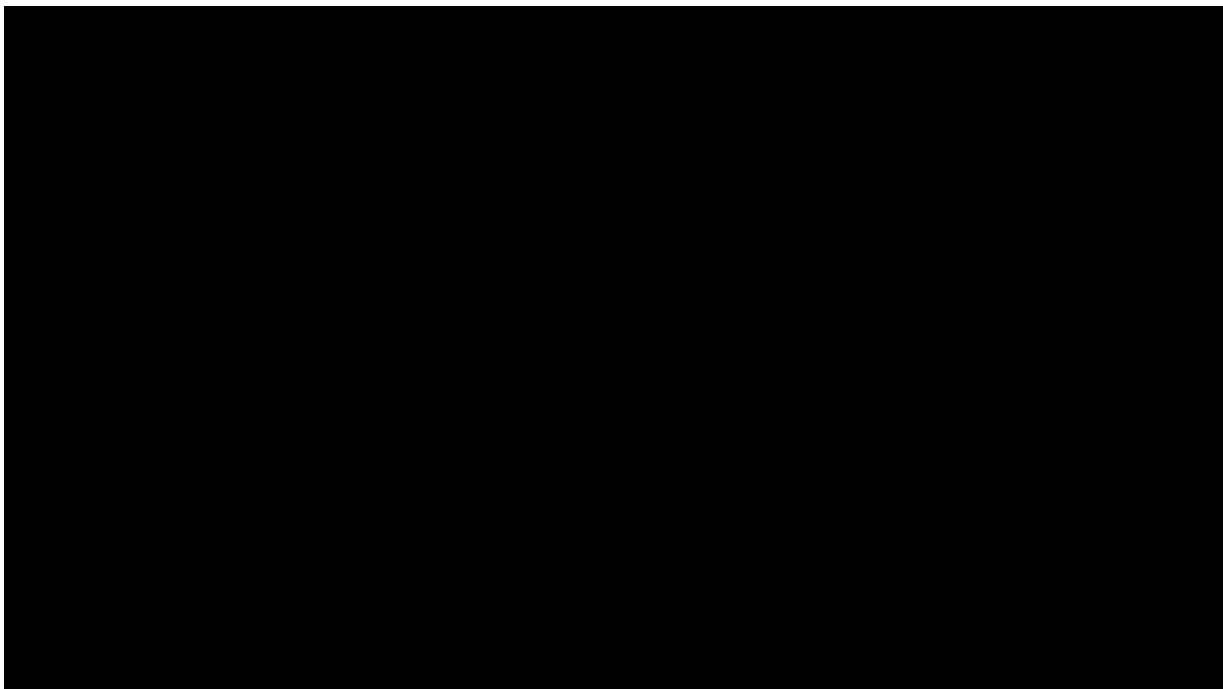
[Redacted text block]

5.1.3. Porównanie CEM vs. BAT

W ramach porównania cemiplimabu z oszacowaniami przeżycia dla ramienia komparatora, wykonanymi różnymi metodami, przyrównano przeżycie całkowite chorych dla populacji ITT z badania *EMPOWER BCC-1* oraz krzywe uzyskane na podstawie wyróżnionych powyżej metod szacowania przeżycia dla komparatora.

Zestawienie krzywych przedstawia poniższy rysunek.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Dokładną charakterystykę uwzględnionych badań oraz wyniki skuteczności analizowanej interwencji oraz komparatora przedstawiono w *Analizie klinicznej*. W niniejszej analizie w rozdziale dotyczącym modelowania (rozdział 7.3) opisano też szczegółowo dobór krzywych do surowych danych dla interwencji oraz komparatora oraz wynikające z tego oszacowania.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano dane uwzględnione w modelu od *Wnioskodawcy* [Dane od Wnioskodawcy] dotyczące:

- ⊗ krzywych Kaplana-Meiera dla OS oraz PFS dla cemiplimabu [Dane od Wnioskodawcy];
- ⊗ parametrów funkcji dopasowanych do krzywych z badania *ERIVANCE* dla komparatora [Dane od Wnioskodawcy, Sekulic 2017];
- ⊗ Krzywych Kaplana-Meiera OS dla komparatora na podstawie badania *Cowey 2022* [Cowey 2022, Dane od Wnioskodawcy];
- ⊗ Czasu leczenia według krzywej TD (ang. *treatment duration*, czasu leczenia) [Dane od Wnioskodawcy];
- ⊗ Dane dotyczące jakości życia – wartości użyteczności EQ-5D, oszacowane na podstawie jakości życia określonej w badaniu kwestionariuszem QLQ-C30 [Dane od Wnioskodawcy].

Wszystkie wskazane i rozpatrywane w modelowaniu *Dane od Wnioskodawcy* uwzględniają szeroki przekrój danych obejmujących najbardziej aktualne punkty odcięcia. Ma to wpływ na zwiększenie precyzjności modelowania efektów leczenia cemiplimabem i ograniczenie niepewności oszacowania wyników.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 47., Tabela 48.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla badania *EMPOWER BCC-1*. W badaniu oceniano następujące punktu końcowe:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

W badaniu *EMPOWER BCC-1* wszystkie zdarzenia niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*), które zgodnie z protokołem badania definiowano jako AE, które nie było obecne na początku badania lub były obecne wcześniej, ale uległy pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia.

Dla daty odcięcia 30.06.2020 r. częstość zdarzeń niepożądanych przedstawiona w *Analizie klinicznej* dla populacji całkowitej wyniosła dla:

[Redacted text block]

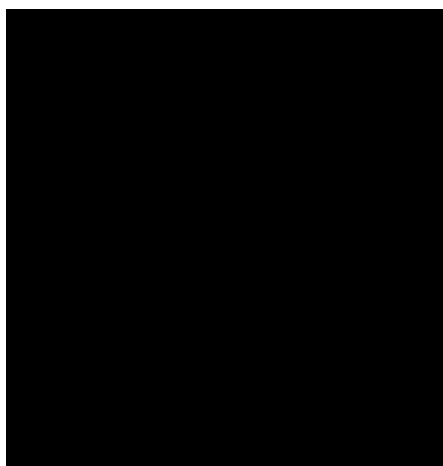
[Redacted text block]

Z uwzględnieniem dodatkowej analizy bezpieczeństwa na podstawie dokumentów uwzględnionych na stronach EMA, FDA oraz dodatkowych danych z baz danych dotyczących działań niepożądanych w *Analizie klinicznej* stwierdzono, że **ogólny stosunek korzyści do ryzyka** związany ze stosowaniem cemiplimabu oceniono jako **pozytywny** (warunkiem

jest przedłożenie końcowego raportu z trwającego badania klinicznego dla kohorty chorych mBCC).

Nie dokonano analizy bezpieczeństwa dla komparatora ze względu na brak danych. Jednak ze względu na charakter komparatora (brak aktywnej terapii) prawdopodobieństwo występowania jakichkolwiek działań niepożądanych jest niewielkie.

W niniejszej analizie, na podstawie danych jednostkowych uwzględnionych w modelu globalnym w ramieniu cemiplimabu uwzględniono wyniki w zakresie następujących działań/zdarzeń niepożądanych [Dane od Wnioskodawcy]:



Opis szacowanych prawdopodobieństw wymienionych powyżej przedstawiono w rozdziale 7.3.2.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 47., Tabela 48.).

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG, ang. *life years gained*), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora / komparatorów. W przypadku zachodzenia okoliczności zgodnych z art. 13. szacowano jest także cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania CEM vs BAT w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model przeżycia podzielonego otrzymany od Wnioskodawcy. Przyjęcie takiej struktury modelu jest podyktowane najczęstszym wyborem takiego modelowania w przypadku zaawansowanych lub przerzutowych chorób onkologicznych, dla których badania klinicznie opierają się na punktach końcowych związanych z przeżyciem bez progresji oraz przeżyciem całkowitym chorych [Goeree 2016, Woods 2017]. Struktura modelu oparta na zmiennym (zależnym od czasu) prawdopodobieństwie zdarzeń pozwala na wiarygodne odzwierciedlenie danych z badań klinicznych (przedstawianych często w postaci krzywych Kaplana-Meiera).

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnic należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Modelowanie wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 827 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 1 827 cyklom, co przekłada się na 35-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). W ramieniu cemiplimabu oraz komparatora przeżycie po tym czasie wyniosło 0%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

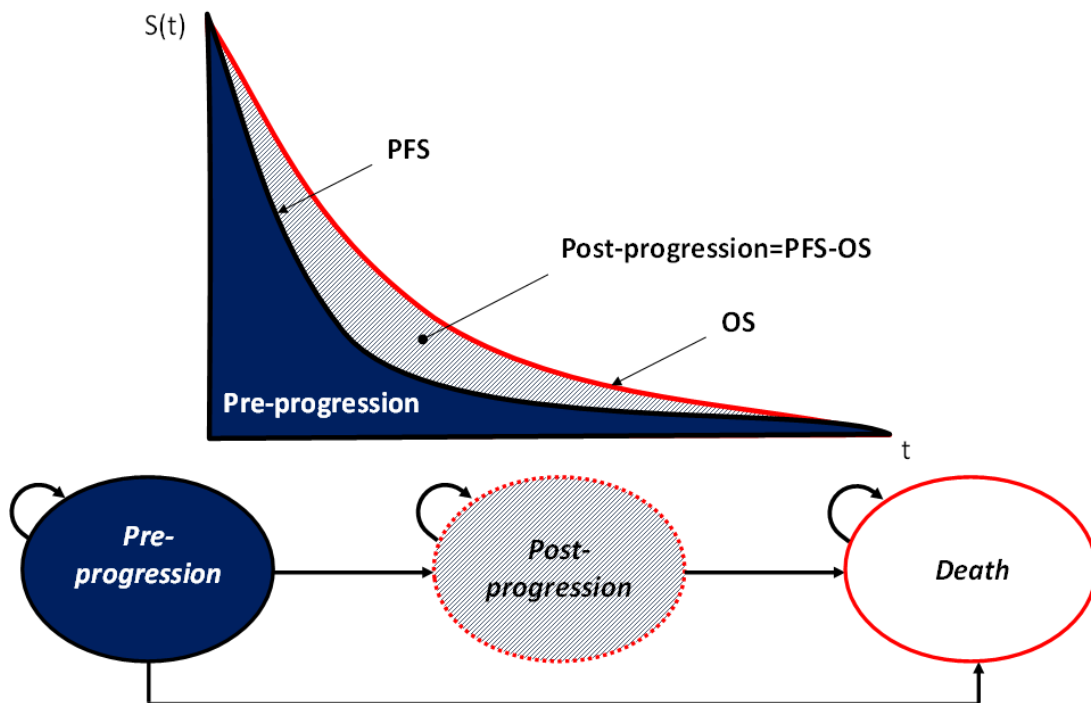
W modelu uwzględniono trzy stany:

- Przed progresją, ang. *Pre-progression* (stan PFS),
- Po progresji, ang. *Post-progression* (stan PPS),
- Zgon, ang. *Death*.

³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Na poniższym schemacie uwidoczniono uwzględnione w modelowaniu stany.

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Charakterystyka chorych oraz kryterium odpowiedzi

W niniejszym raporcie analizowano łącznie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry (laBCC) oraz chorych z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry (mBCC).

Dla uwzględnionego w analizie punktu odcięcia (maj 2021) dostępne były dane dla chorych laBCC oraz mBCC oceniane przez niezależny komitet centralny (ICR).

W analizie uwzględniono charakterystykę chorych, tj. średni wiek wejścia do modelu (71 lata) oraz odsetek mężczyzn (60,2%), na podstawie polskiej publikacji *Słowińska 2022* dotyczącej chorych leczonych w programie lekowym wismodegibem.

Wielkości te zbliżone są do danych z badania *EMPOWER BCC-1* (wiek chorych 67 oraz odsetek mężczyzn 68,1%). W analizie wrażliwości testowano skrajne wartości z wykorzystaniem publikacji *Słowińska 2022* lub dane z badania *EMPOWER BCC-1*.

7.3. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu

7.3.1. Modelowanie przeżycia przed progresją oraz przeżycia całkowitego

7.3.1.1. Metodyka modelowania krzywych PFS oraz OS

W związku z faktem, że modelowanie obejmuje horyzont dożywotni konieczna była ekstrapolacja danych poza horyzont badania. Badanie *EMPOWER BCC-1* jest badaniem jednoramiennym, w związku z czym dopasowania krzywych parametrycznych dla ramienia interwencji oraz ramienia komparatora dla przeżycia przed progresją oraz przeżycia całkowitego chorych dokonano z uwzględnieniem zróżnicowanej metodyki.



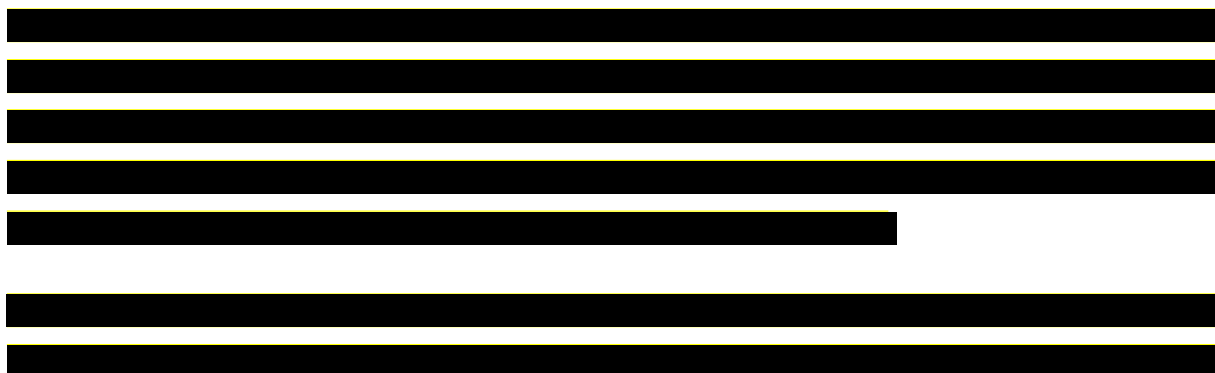
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.2. Przeżycie w ramieniu cemiplimabu

7.3.2.1. Przeżycie całkowite



Rysunek 3.

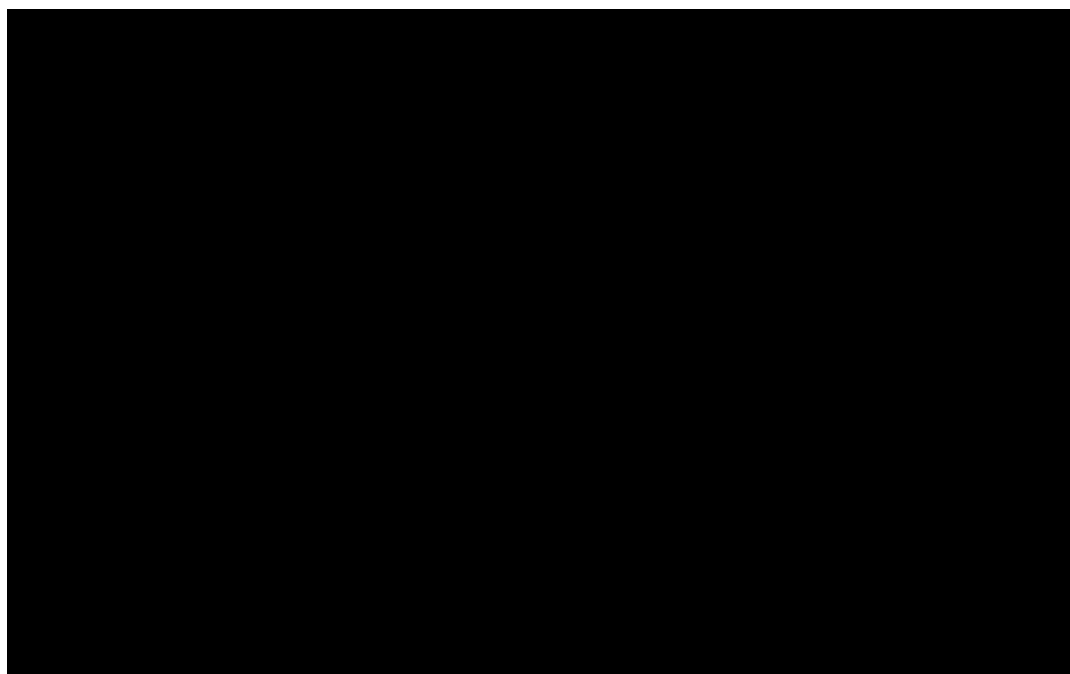
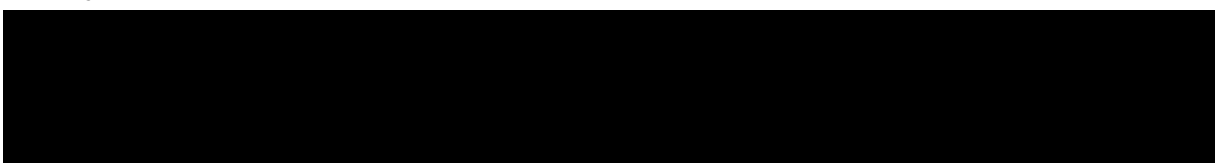


Tabela 1.
Wyniki oceny jakości dopasowania funkcji parametrycznych dla krzywej OS do danych K-M – kryteria AIC oraz BIC wraz z wyznaczonymi odsetkami przeżycia dla wybranych funkcji



[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.2.2. Przeżycie bez progresji choroby

[Redacted text block]

Rysunek 4.

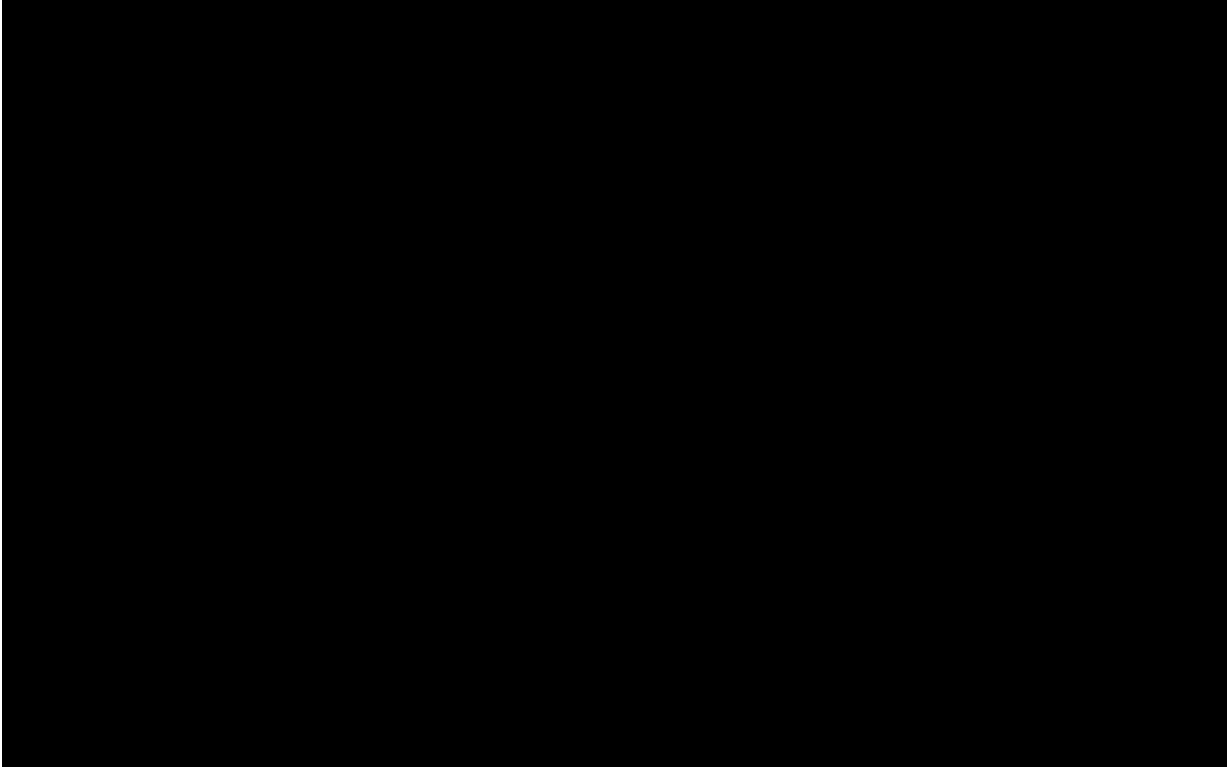
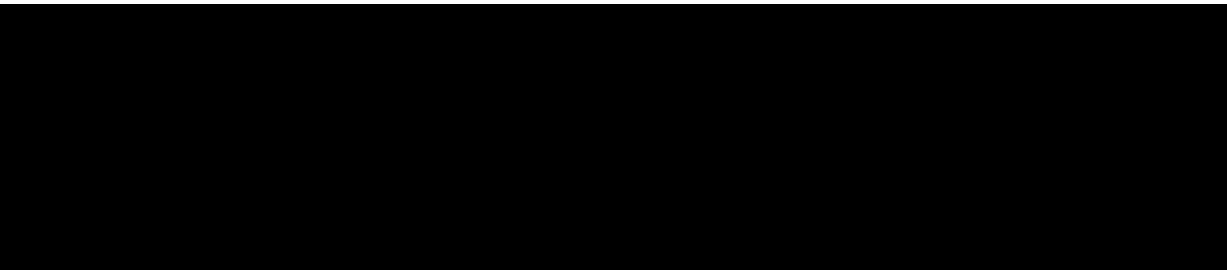
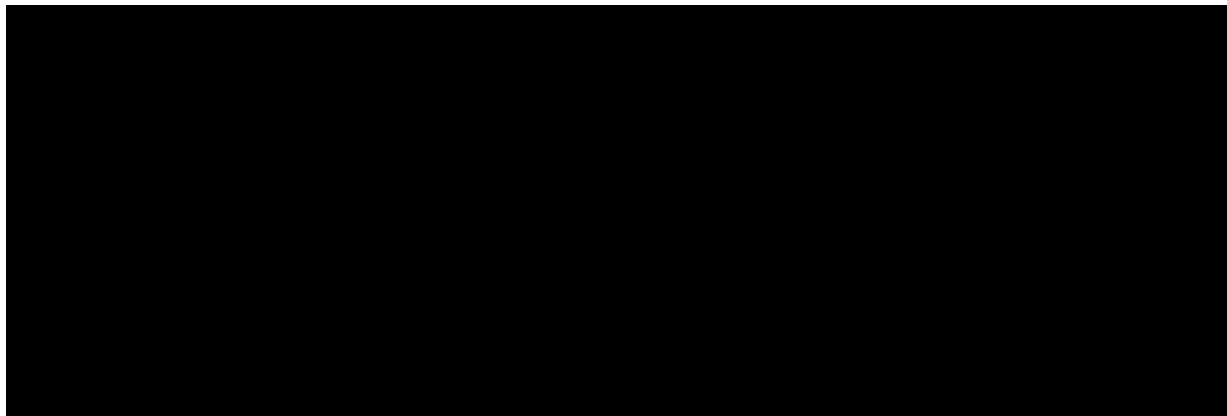
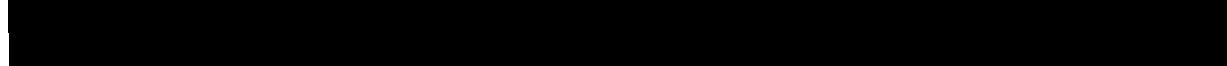
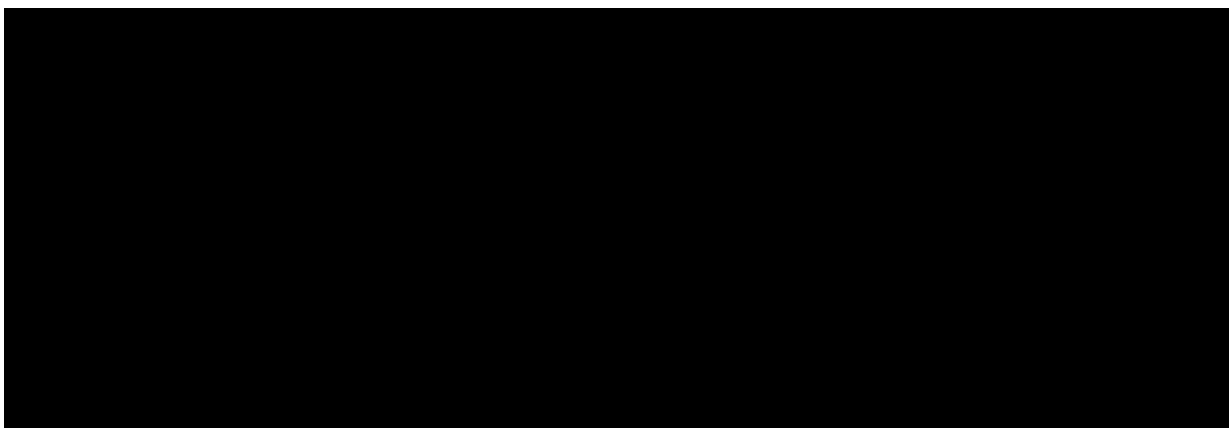


Tabela 2.





7.3.2.3. Ekstrapolacja efektu terapeutycznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie wrażliwości uwzględniono jednak dodatkowe opcje, tj.:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

7.3.2.4. Czas leczenia

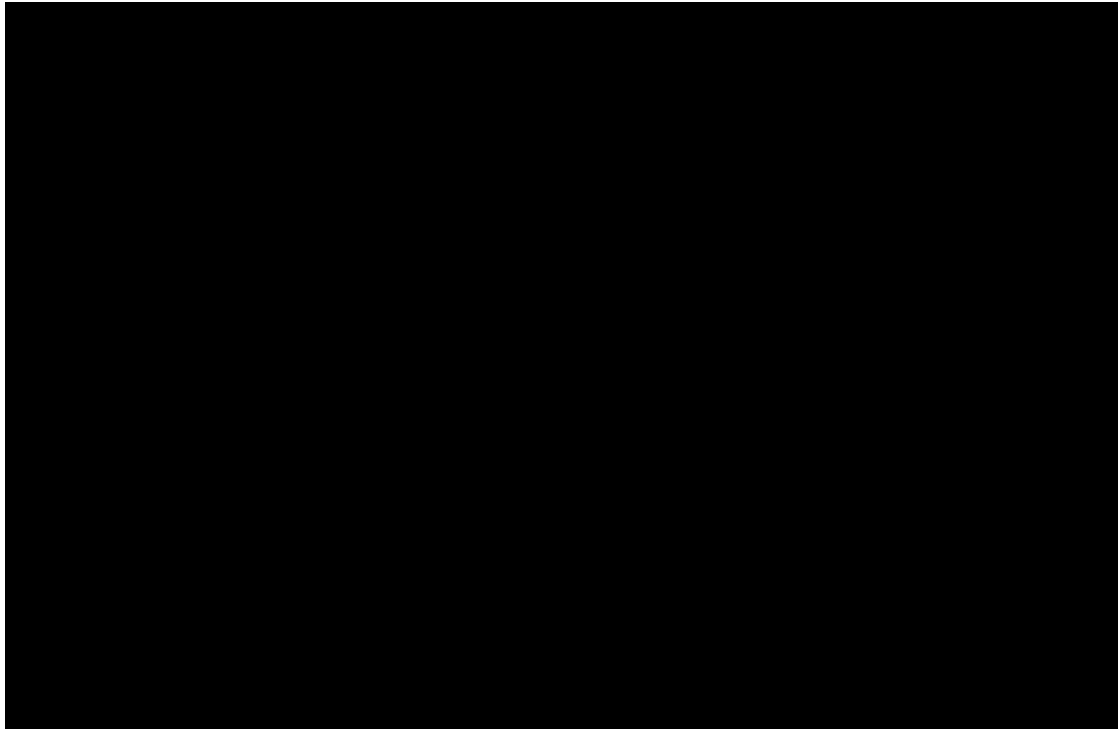
W celu określenia czasu leczenia chorych w niniejszej analizie uwzględniono dane z badania *EMPOWER BCC-1*. Na poniższym wykresie (Rysunek 6.) zaprezentowano krzywe K-M dla PFS oraz dla czasu do dyskontynuacji leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *EMPOWER BBC-1* obowiązywała reguła zatrzymania leczenia (ang. *stopping-rule*) po 93. tygodniach leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 5.



Rysunek 6.

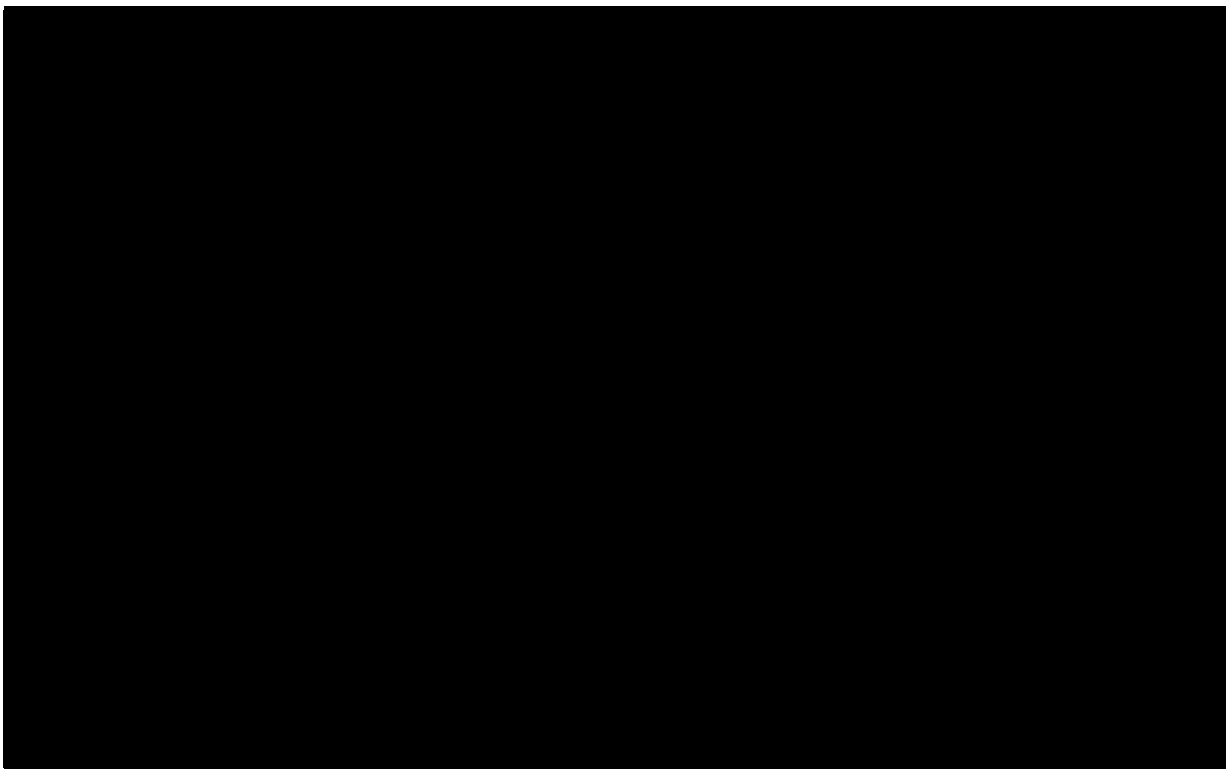
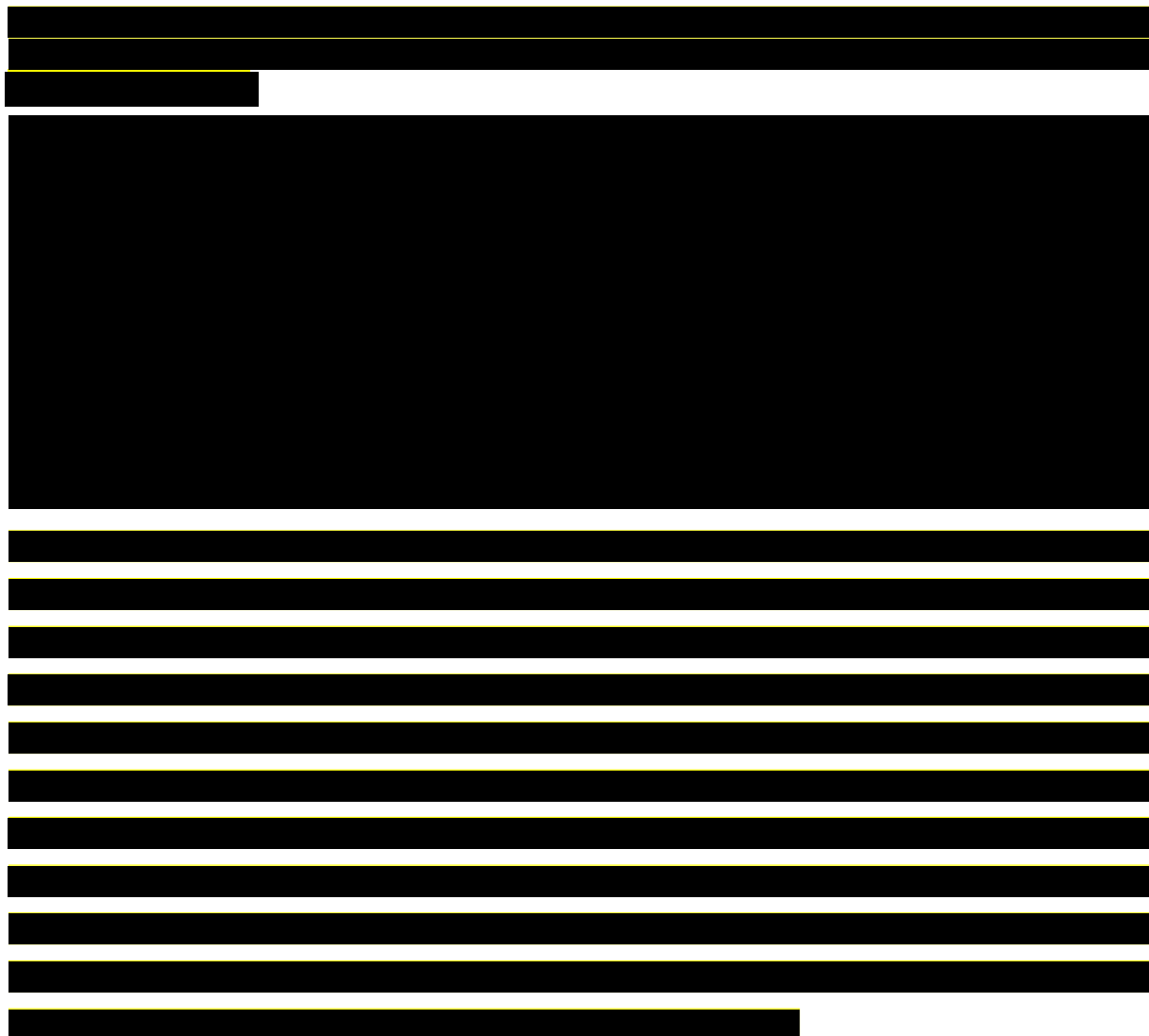


Tabela 3.

The table content is completely redacted with black bars.

7.3.1. Przeżycie w ramieniu BAT

Ze względu na fakt, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono bezpośredniego porównania CEM oraz BAT, a uwzględnione badanie *EMPOWER BCC-1* dla cemiplimabu to badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, do modelowania przeżycia dla komparatora konieczne było alternatywne podejście.

The table content is completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1.1. PPS na podstawie badania ERIVANCE (analiza podstawowa)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeżycie całkowite OS

[Redacted text block]



Rysunek 7.

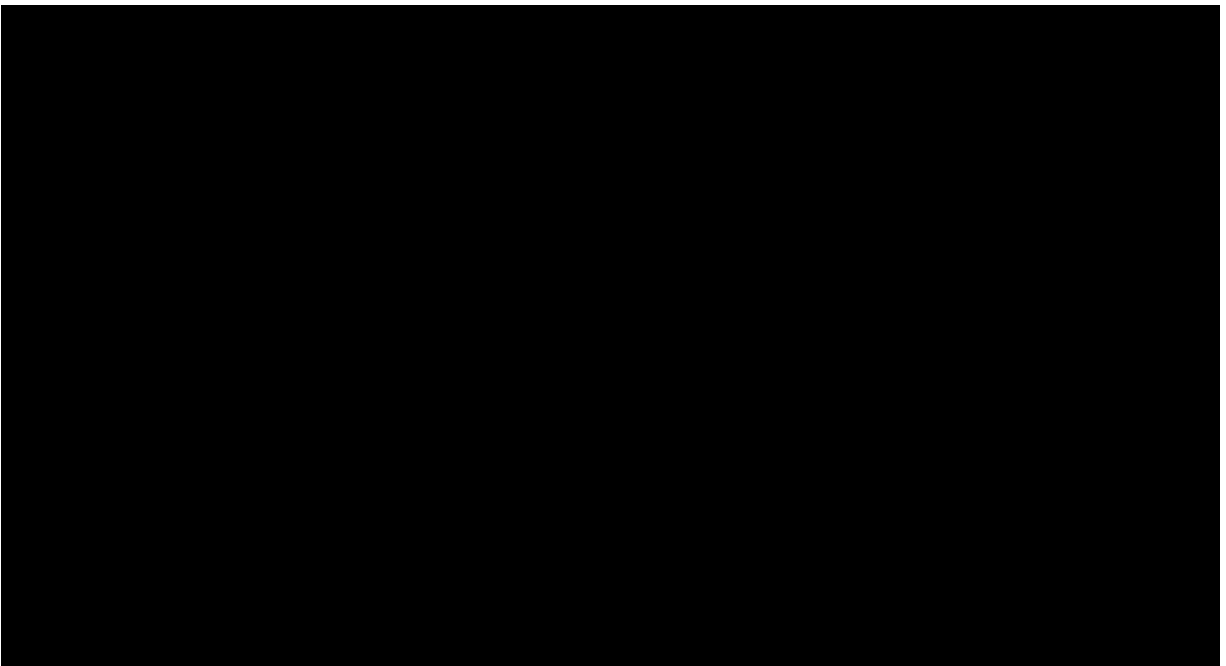
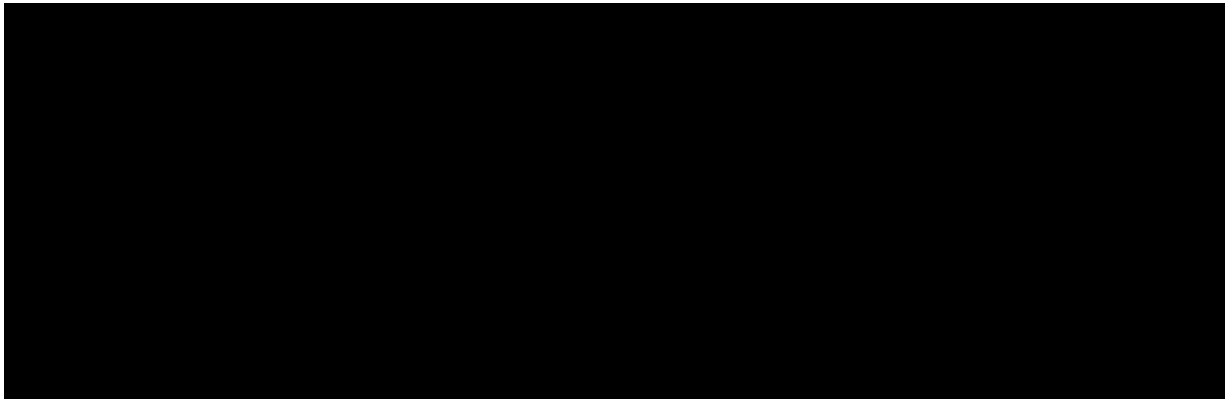


Tabela 4.





Przeżycie całkowite PFS



Rysunek 8.

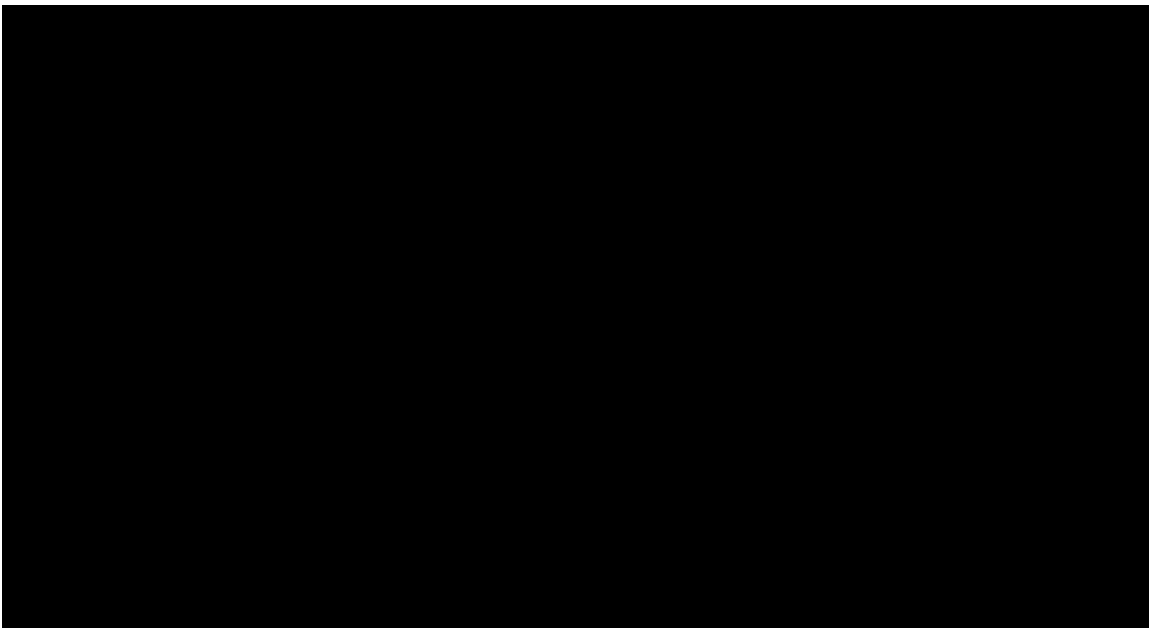
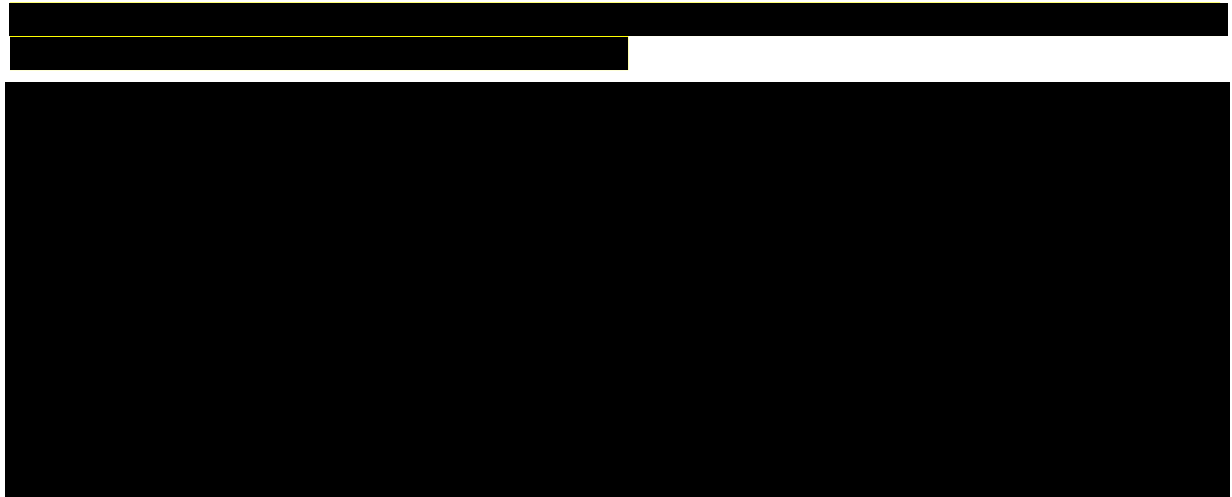


Tabela 5.



Przeżycie po progresji PPS



Tabela 6.

Rozkład dla OS i PFS	Mediana (mce)
	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1.2. PPS na podstawie badania *Słowińska 2022* (analiza wrażliwości)

[Redacted text block]

Przeżycie całkowite OS

[Redacted text block]



Rysunek 9.

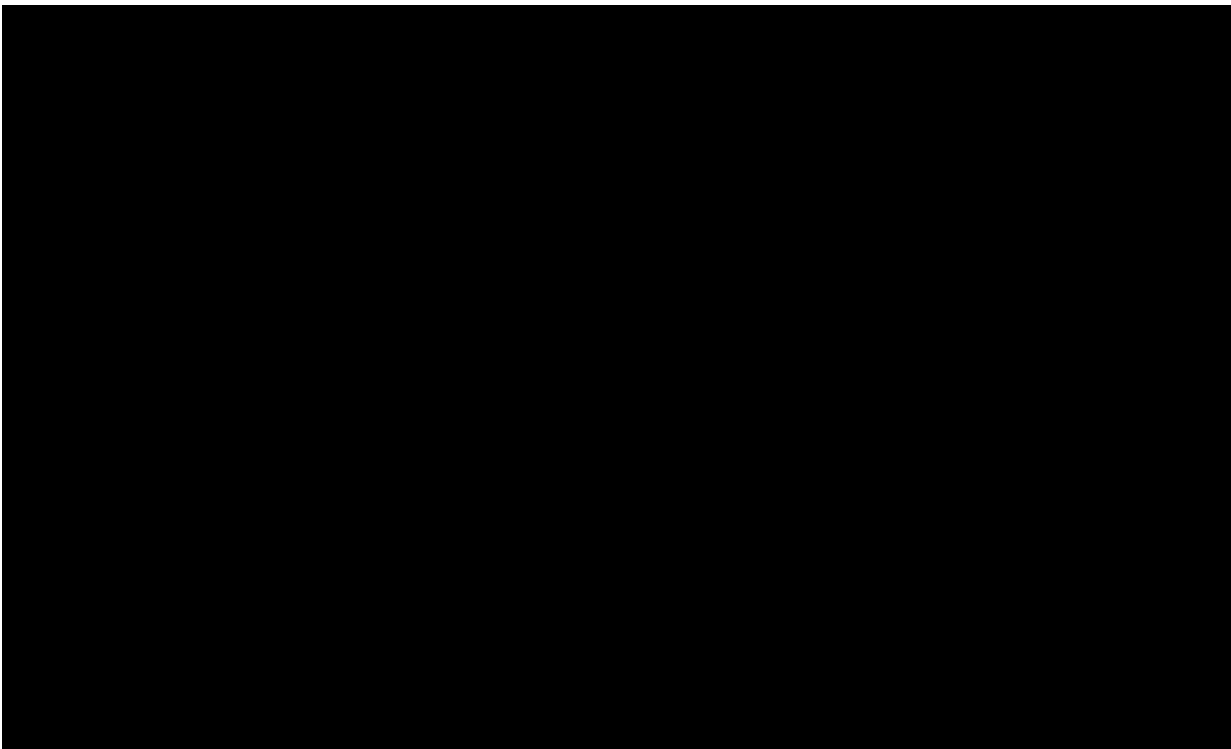
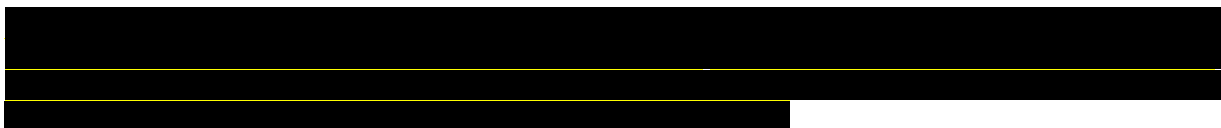


Tabela 7.



[Redacted text]

[Redacted text]

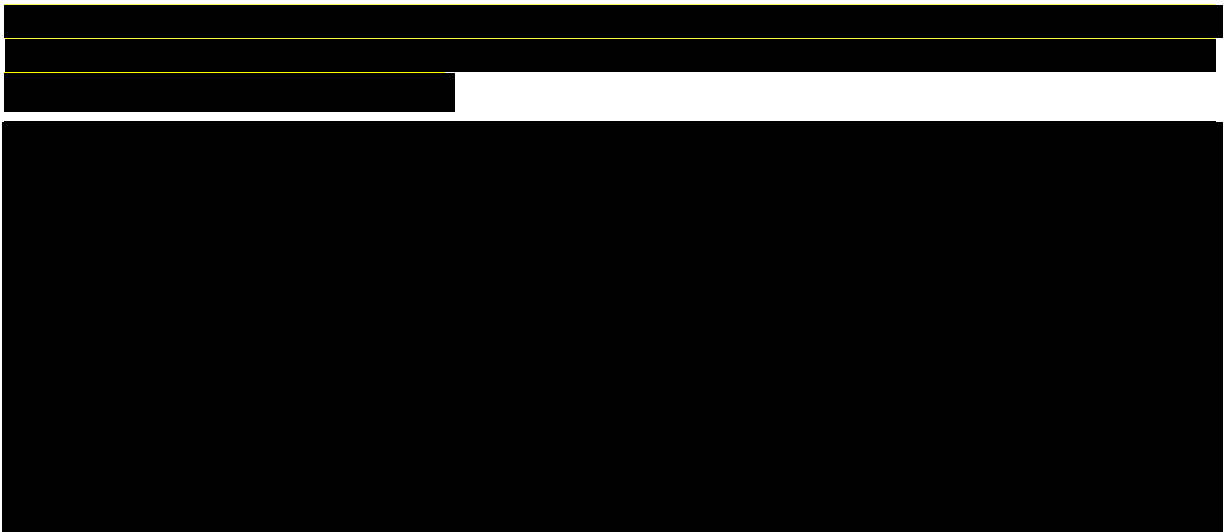
Przeżycie wolne od progresji PFS

[Redacted text]

Rysunek 10.



Tabela 8.

The table content is completely redacted with black bars.

Przeżycie po progresji PPS

The table content is completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

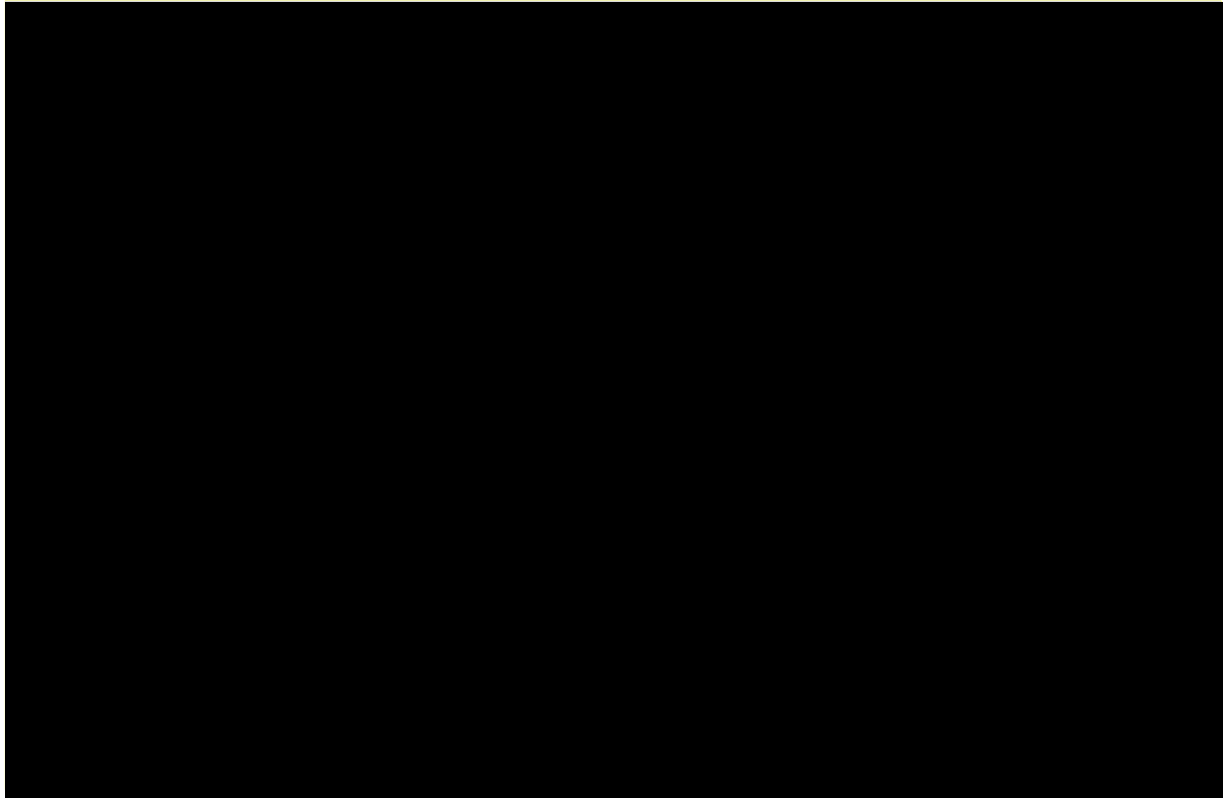
[Redacted text block]

Tabela 9.

[Redacted text block]

Rozkład dla OS i PFS	Mediana (mce)
[Redacted table content]	

Rysunek 11.



7.3.1.3. Przeżycie na podstawie analizy Cowey 2022 (analiza wrażliwości)



Rysunek 12.

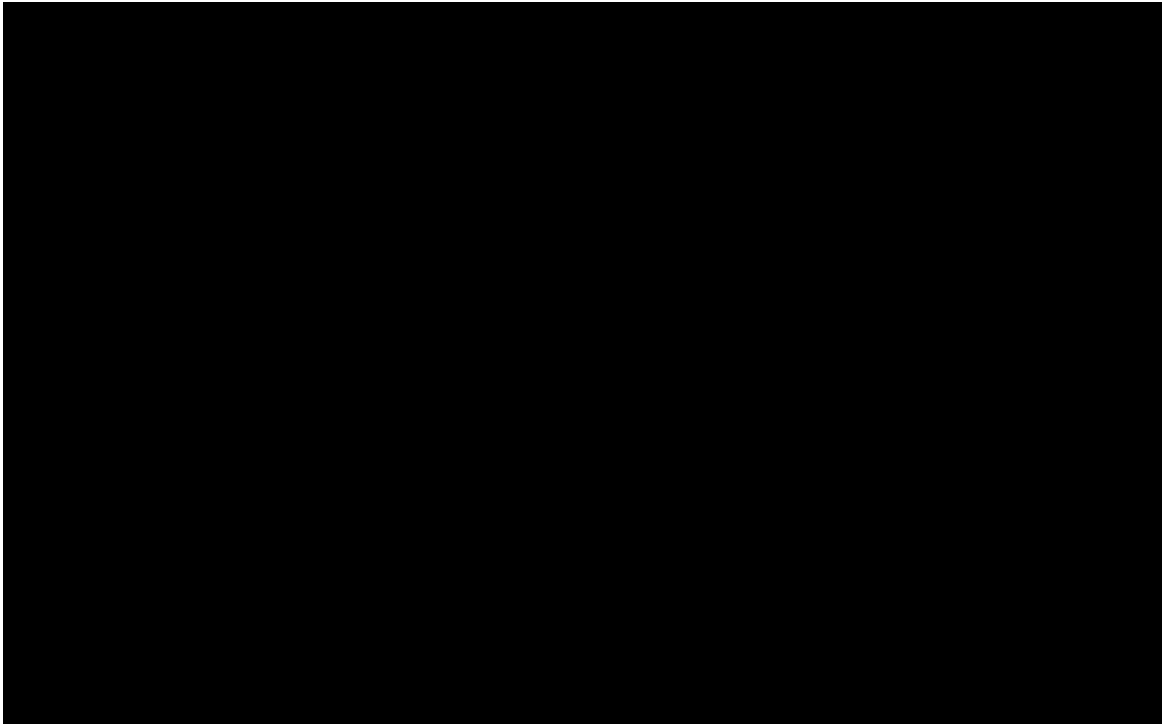
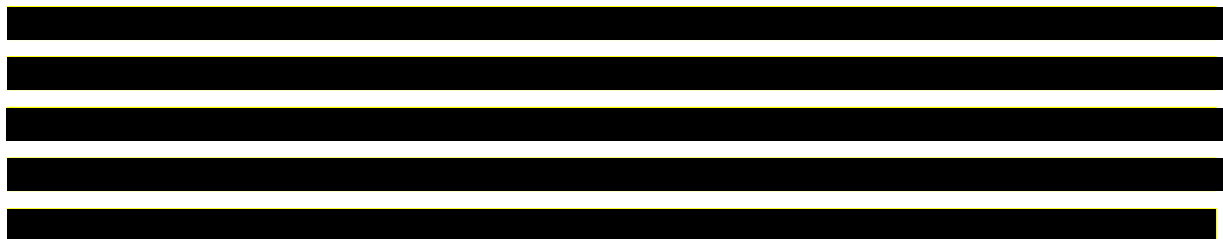
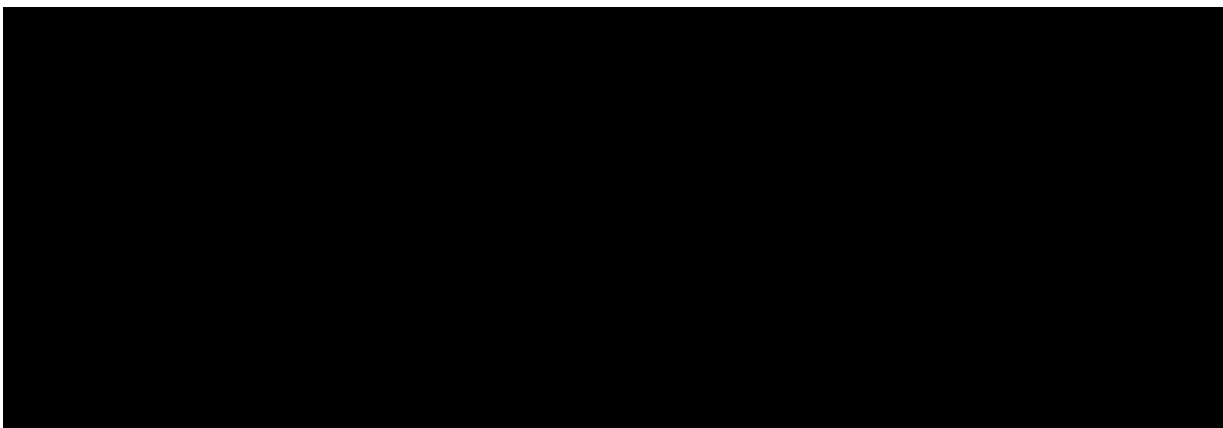


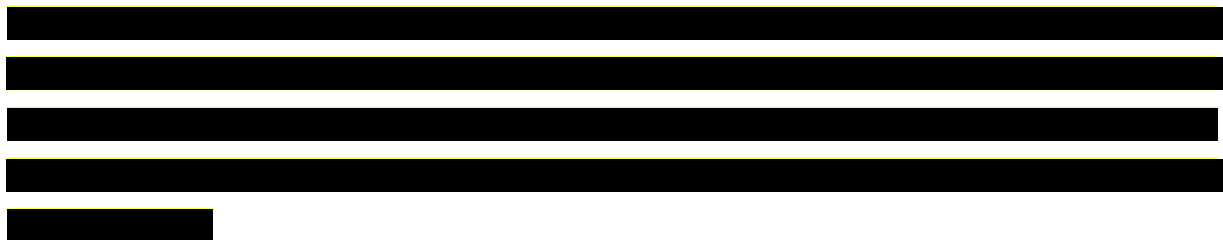
Tabela 10.





7.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych

Występowanie działań/zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z *Badania EMPOWER BCC-1* [Dane od Wnioskodawcy]. W niniejszej analizie uwzględniono odsetki, tj. liczbę chorych u których wystąpiły wyróżnione w poniższej tabeli (Tabela 11.) działania/zdarzenia niepożądane w odniesieniu do całej populacji z badania. W analizie podstawowej brano pod uwagę działania/zdarzenia 3. i 4. stopnia, które wystąpiły przynajmniej u 2% chorych. Występowanie działań/zdarzeń niepożądanych rozpatrywane jest w ramach pierwszego cyklu modelowania, tj. zarówno koszty ich leczenia, jak i obniżenie użyteczności związane z ich występowaniem.



W analizie rozpatrywano wariant, w którym nie uwzględniono występowania działań/zdarzeń niepożądanych.

Tabela 11.
Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie

Działanie/zdarzenia niepożądane	Liczba chorych ze zdarzeniem		Odsetek występowania	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
[Redacted content]				

Działanie/zdarzenia niepożądane	Liczba chorych ze zdarzeniem		Odsetek występowania	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4

7.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w analizie wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS, ang. *European Quality of Life-Visual Analog Scale*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia za pomocą wizualnej skali analogowej). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przeglądzie do jakości życia odnaleziono badania wskazujące użyteczności u chorych na dane wskazanie na różnych etapach choroby, stratyfikowanych według odpowiedzi na leczenie, stopnia progresji i rozmiaru guza bądź w zależności od stosowanego leczenia. Ze względu na charakter badań (badanie winietowe) i/lub brak możliwości jednoznacznego przyporządkowania wyróżnionych w publikacjach wartości do stanów uwzględnionych w modelu, zdecydowano się nie uwzględniać w obliczeniach odnalezionych w przeglądzie badań. Ponadto, w badaniu *EMPOWER BCC-1* dokonano bezpośrednich pomiarów jakości życia, które zostały wykorzystane w modelowaniu globalnym z uwzględnieniem metodyki mapowania pomiarów EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and*

Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów) do wartości EQ-5D.

Pomiary jakości życia na podstawie badania klinicznego pozwoliły na przypisanie użyteczności dla stanów *Przed progresją* oraz *Po progresji*. Wartości z badania mapowano, uwzględniając specjalną taryfę oraz dokonując korekty związanej z wiekiem chorych. Dodatkowo w analizie uwzględniono również obniżki użyteczności dla działań/zdarzeń niepożądanych.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W poniższych rozdziałach opisano szczegółowo dobór oraz/lub metodykę szacowania uwzględnionych w niniejszej analizie użyteczności.

7.4.1. Użyteczności przed progresją i po progresji choroby

W analizie podstawowej do określenia użyteczności dla stanów *Przed progresją* oraz *Po progresji choroby* wykorzystano bezpośrednie, jednostkowe dane z badania klinicznego *EMPOWER BCC-1* zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Wartości te następnie mapowano z uwzględnieniem algorytmu *Longworth* [Longworth 2014] oraz metody *crosswalk* przedstawionej w publikacji *van Hout 2021*, z wykorzystaniem taryfy portugalskiej⁵.

Twórcy modelu globalnego dokonali przeglądu dostępnych algorytmów mapowania i wybrali algorytm *Longworth* jako najbardziej wiarygodne narzędzie dla zbliżonej populacji (chorzy z nowotworami), metodę pozwalającą na dobrą predykcję wartości (charakteryzującą się relatywnie niskimi współczynnikami błędów) oraz możliwość wykonania oszacowań przy uwzględnieniu różnych taryf [Longworth 2014]. Ponadto algorytm *Longworth* był szeroko wykorzystywany w literaturze, zwłaszcza we wnioskach przedkładanych do agencji NICE (również dla cemiplimabu) [NICE TA582, NICE TA589, NICE TA571, NICE TA684, NICE TA450]. Dodatkowo, średni wiek chorych z analizy *Longworth 2014* (68 lat) bliski jest wiekowi chorych z niniejszej analizy (71 lat) oraz z badania *EMPOWER BCC-1* (67,9 lat).

⁵ Wybrano taryfę portugalską ze względu na najbliższy odpowiednik do warunków polskich spośród dostępnych w modelu (dla dokładniejszej wartości w skali EQ-5D-5L dostępne były jedynie oszacowania z wykorzystaniem dwóch taryf – kanadyjskiej i portugalskiej)

Algorytm *Longworth* pozwala na responsywne mapowanie użyteczności z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 na wartości EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach i 3 poziomach). W celu określenia wartości EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach i 5 poziomach) skorzystano dodatkowo z algorytmu *van Hout 2021* bazującego na porządkowym modelu logistycznym regresji oraz portugalskiej taryfy na podstawie publikacji *Ferreira 2019*.

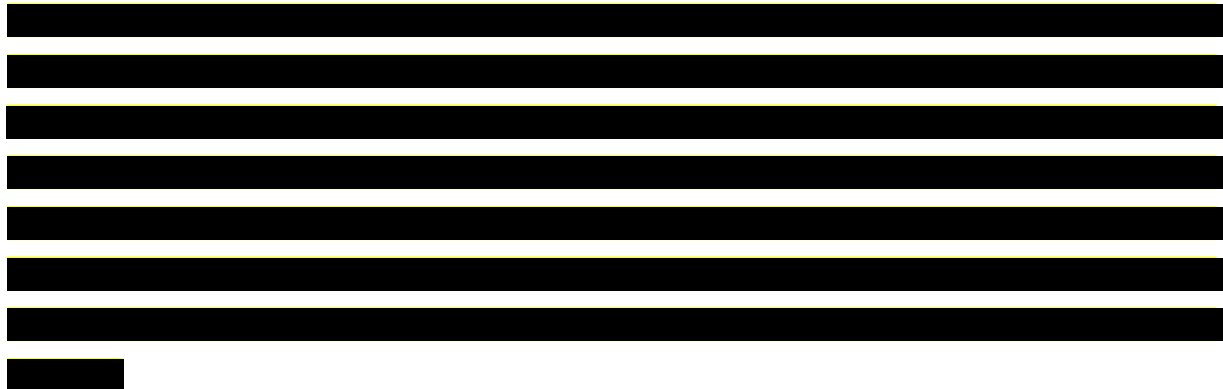
W ramach analizy jakości życia w badaniu *EMPOWER BCC-1* chorzy uzupełniali kwestionariusz EORTC QLQ-30. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



7.4.1.1. Mapowanie z wykorzystaniem metodyki *Longworth*

Metodyka *Longworth* wykorzystuje porządkowy lub wielomianowy model regresji logistycznej. Oczekiwane wartości (zmiennie prognozowane) określone są poprzez mnożenie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi zgodnie z uwzględnioną taryfą. Wartości oceny według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykorzystane zostały do oszacowania prawdopodobieństw przebywania analizowanego respondenta w jednym z 243 stanów EQ-5D-3L z uwzględnieniem specyficznej taryfy do danych prawdopodobieństw. Prawdopodobieństwa są estymowane z wykorzystaniem regresji logistycznej, a jako predyktory uwzględnione są wszystkie wartości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Dodatkowo w mapowaniu metodyką *Longworth* znaczenie mają współczynniki uwzględniające wiek oraz płeć chorych. Równanie pozwalające na określenie prawdopodobieństwa przebywania analizowanego pacjenta w jednym z 3 poziomów 5 wymiarów EQ-5D przedstawiono poniżej:

$$\text{logit}(\text{Pr}(\text{State} = k)) = \beta_{0k} + \beta_{1k}PF + \beta_{2k}RF + \beta_{3k}EF + \beta_{4k}CF + \beta_{5k}SF + \beta_{6k}FA + \beta_{7k}NV + \beta_{8k}PA + \beta_{8k}DY + \beta_{10k}SL + \beta_{11k}AP + \beta_{12k}CO + \beta_{13k}DI + \beta_{14k}FI + \beta_{15k}Age + \beta_{16k}Female$$

Znaczenie skrótów domen uwzględnionych w równaniu przedstawiono pod poniższą tabelą przedstawiającą uwzględnione współczynniki dla konkretnych domen i zmiennych.

Tabela 12.
Wartości współczynników regresji dla szacowania prawdopodobieństw dla kolejnych stanów EQ-5D-3L w zależności od pomiaru w domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz wieku i płci

Domeny / współczynniki	Współczynniki regresji dla stanów EQ-5D-3L									
	Mob 2	Mob 3	SC 2	SC 3	UA 2	UA 3	Pain 2	Pain 3	AD 2	AD 3
PF	-0,072	-0,167	-0,049	-0,099	-0,036	-0,085	-0,001	-0,013	-0,014	-0,044
RF	-0,011	-0,007	-0,017	-0,030	-0,032	-0,055	0,001	-0,001	0,005	0,019
EF	0,010	0,024	0,008	0,008	0,021	0,028	0,009	0,011	-0,078	-0,148
CF	-0,011	-0,006	-0,010	-0,009	0,004	-0,001	0,003	0,015	-0,007	0,006
SF	0,003	0,011	-0,009	-0,005	-0,021	-0,034	0,005	-0,001	0,006	0,008
FA	0,006	0,002	-0,022	-0,025	0,028	0,033	0,007	0,006	-0,006	0,007
NV	0,001	0,016	0,007	0,019	0,022	0,022	0,005	-0,004	-0,007	-0,009
PA	0,023	0,043	0,016	0,024	0,020	0,023	0,100	0,164	0,002	-0,012
DY	0,002	0,004	-0,005	-0,015	-0,005	-0,015	0,010	0,008	0,000	-0,018
SL	0,002	0,010	0,002	-0,000	-0,001	-0,002	0,013	0,021	-0,003	0,012
AP	-0,009	0,004	-0,000	0,010	-0,010	-0,011	-0,013	-0,008	0,006	0,016
CO	-0,004	-0,012	-0,004	-0,009	-0,000	0,004	0,006	0,010	0,004	0,001
DI	-0,005	0,010	0,003	0,005	-0,009	-0,011	-0,004	-0,008	0,002	0,002
FI	-0,001	-0,003	0,005	0,015	0,008	0,006	0,010	0,012	0,012	0,015
Age	0,028	-0,021	0,048	0,131	n/d	n/d	n/d	n/d	0,026	0,008
Female	-0,349	-1,397	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Constant (stała)	3,169	3,542	0,498	-6,619	3,494	5,675	-3,255	-9,819	4,562	n/d

AP – utrata apetytu (ang. *appetite loss*), CF – funkcjonowanie społeczne (ang. *cognitive functioning*), CO – zaparcie (ang. *constipation*), DI – biegunka (ang. *diarrhea*), DY – duszność (ang. *dyspnea*), EF – funkcjonowanie finansowe (ang. *financial functioning*), FA – zmęczenie (ang. *fatigue*), FI – zmęczenie (ang. *fatigue*), NV – nudności oraz wymioty (ang. *nausea and vomiting*), PA – ból (ang. *pain*), PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*), RF – funkcjonowanie w rolach (ang. *role functioning*), SF – funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*), SL – bezsenność (ang. *sleep (insomnia)*), Age – wiek, Female – współczynnik związany z płcią (stosowany u kobiet), Mob – mobilność (ang. *mobility*), SC – samodzielność (ang. *self-care*), UA – czynności życia codziennego (ang. *usual activities*), Pain – ból/dyskomfort (ang. *pain*), AD – niepokój/depresja (ang. *anxiety/depression*)

Metoda cross-walk – konwersja EQ-5D-3L na EQ-5D-5L

W celu konwersji użyteczności otrzymanych z wykorzystaniem mapowania metodą *Longworth* (EQ-5D-3L) na wartości EQ-5D-5L wykorzystano metodykę mapowania wykorzystującą model porządkowej logistycznej regresji przedstawiony w publikacji *van Hout 2021*. Każdy poziom skali EQ-5D-5L dla wszystkich wymiarów został związany z odpowiadającym poziomem EQ-5D-3L z wykorzystaniem dwóch zmiennych fikcyjnych (ang. *dummy variables*). Pierwsza zmienna *dummy* wskazuje na funkcjonowanie w stanie 2 (umiarkowane problemy) oraz stan 3 (znaczne problemy). Zmienne *dummy* dla umiarkowanych oraz znacznych problemów dla 4

wymiarów zostały uwzględnione jako regresory. Dodatkowo jako zmienne zależne uwzględniono również wiek chorych, płeć oraz dodatkowy współczynnik dla odzwierciedlenia nieobserwowalnej heterogeniczności. Poniżej przedstawiono równania prawdopodobieństw dla opisywanego modelu:

$$p_{1,j}^k = \frac{\exp(\alpha_i^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)}{1 + \exp(\alpha_i^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)}$$

$$p_{i,j}^k = \frac{\exp(\alpha_i^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)}{1 + \exp(\alpha_i^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)} - \frac{\exp(\alpha_{i-1}^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)}{1 + \exp(\alpha_{i-1}^k - x'_j \beta^k - \theta^k \mu_r)}$$

$$p_{5,j}^k = 1 - p_{1,j}^k - p_{2,j}^k - p_{3,j}^k - p_{4,j}^k$$

Gdzie:

p – prawdopodobieństwa dla każdego z k wymiarów i każdego z respondentów $r = 1, \dots, R$, dla $i = 2-4$ oraz $j = 1-3$

$\alpha_i^k - x'_j \beta^k$ – określają liniową funkcję regresorów;

μ_r – współczynnik uwzględniający nieobserwowalną heterogeniczność, z rozkładem o średniej 0 i wariancji σ^2 ;

θ^k – określa efekt współczynnika uwzględniającego nieobserwowalną heterogeniczność, znormalizowane do 1.

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast wartość współczynników modelowania wykorzystane do szacowania prawdopodobieństw.

Tabela 13.
Wartości współczynników modelowania w zależności od domeny EQ-5D

Parametr	Domeny kwestionariusza EQ-5D				
	Mobilność	Samodzielność	Codzienne aktywności	Ból/dyskomfort	Lęk/Depresja
1 2(α_1)	3,933	6,091	3,291	2,243	2,027
2 3(α_2)	9,472	11,673	8,822	7,442	6,428
3 4(α_3)	12,135	14,608	11,940	10,216	9,001
4 5(α_4)	18,118	18,481	16,474	14,473	13,131
β_2^{mob}	8,019	2,221	0,906	0,771	-0,225
β_3^{mob}	14,996	4,076	2,901	0,953	0,052

Parametr	Domeny kwestionariusza EQ-5D				
	Mobilność	Samodzielność	Codzienne aktywności	Ból/dyskomfort	Lęk/Depresja
β_2^{sc}	1,499	7,957	1,421	0,818	0,240
β_3^{sc}	2,165	13,817	2,513	1,170	0,188
β_2^{ua}	0,904	0,996	7,361	0,791	0,541
β_3^{ua}	2,063	2,607	12,812	1,056	1,351
β_2^{pd}	0,472	-0,063	0,250	6,239	0,031
β_3^{pd}	2,235	0,089	1,096	10,930	0,019
β_2^{ad}	-0,019	0,480	0,678	0,091	6,046
β_3^{ad}	-0,287	0,773	1,767	0,547	11,517
θ	1,000	1,055	1,146	0,523	0,460
σ	1,121	n/d	n/d	n/d	n/d

α_k reprezentuje próg wykorzystany do zróżnicowania sąsiednich poziomów zmiennej odpowiedzi, β_k reprezentuje zmienne fikcyjne dla umiarkowanych i poważnych problemów w każdym z wymiarów, θ_k reprezentuje współczynnik nieobserwowalnej heterogeniczności; mob – *mobility*, sc – *self-control*, ua – *usual activities*, pd – *pain/dyscomfort*, ad – *anxiety/depression*

Wartości otrzymane z mapowania metodą *Longworth* zostały przeliczone na wartości EQ-5D-5L poprzez mnożenie prawdopodobieństw *cross-walked* otrzymania danych odpowiedzi z uwzględnieniem danej dla konkretnego kraju taryfy. W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności zgodnie z taryfą portugalską [Ferreira 2019]. W analizie wrażliwości uwzględniono również użyteczności przeliczone z uwzględnieniem taryfy kanadyjskiej [Xie 2016].

W analizie testowano również wartości EQ-5D-3L z uwzględnieniem taryfy portugalskiej oraz włoskiej [Bansback 2012, Scalone 2013]. W Tabeli 16 przedstawiono użyteczności uwzględniono we wszystkich wariantach niniejszej analizy.

7.4.1.2. Mapowanie z wykorzystaniem metodyki Hagiwara (analiza wrażliwości)

W analizie wrażliwości uwzględniono również dodatkowy wariant oparty na innej metodyce mapowania, z wykorzystaniem algorytmu *Hagiwara* [Hagiwara 2020]. Algorytm ten, pozwala na bezpośrednie mapowanie wartości z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 do EQ-5D-5L.

W trakcie prac nad wyborem najlepszego algorytmu autorzy publikacji rozważali różne modele biorąc pod uwagę współczynniki dopasowania statystycznego, współczynniki błędów oraz współczynniki korelacji pomiędzy wartościami obserwowanymi a estymowanymi. Po analizie i

walidacji jako najlepszy model mapowania pośredniego wytypowano porządkowy logistyczny model regresji do mapowania pośredniego.

Wskazany model może być dopasowany do wartości dla każdego kraju. Warty zauważenia jest również fakt, że algorytm *Hagiwara* charakteryzuje się lepszymi właściwościami predykcyjnymi w porównaniu z innymi algorytmami ze względu na bazowanie na wartościach dla większej grupy chorych, przy czym grupa tych chorych obejmuje zróżnicowane nowotwory.

Podobnie do metody *Longworth*, mapowanie z wykorzystaniem algorytmu *Hagiwara* uwzględnia mapowanie responsywne pozwalające na uwzględnienie dodatkowych taryf dla konkretnego kraju. Wartości z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wykorzystane są jednak od razu do określenia prawdopodobieństw w skali EQ-5D-5L, a do tych wartości stosuje się dodatkową taryfę charakterystyczną dla kraju.

Prawdopodobieństwa szacowane z wykorzystaniem porządkowego modelu regresji logistycznej uwzględniają wszystkie wymiary kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Dodatkowo jako zmienne uwzględniono wiek i płeć respondentów. Szacowane wartości prawdopodobieństw określono poniższym równaniem:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\Pr(\text{State} \leq k)) = & \beta_{0k} + \beta_{1k}GH + \beta_{2k}PF + \beta_{3k}RF + \beta_{4k}EF + \beta_{5k}CF + \beta_{6k}SF + \beta_{7k}FA + \\ & \beta_{8k}NV + \beta_{9k}PA + \beta_{10k}DY + \beta_{11k}SL + \beta_{12k}AP + \beta_{13k}CO + \beta_{14k}DI + \beta_{15k}FI + \beta_{16k}Age + \\ & \beta_{17k}Female \end{aligned}$$

W tabelach poniżej przedstawiono wartości rozważanych współczynników (Tabela 14., Tabela 15.). Określone prawdopodobieństwa modelowane są dla stanów niższych lub równych (1, 2, 3 oraz 4) dla wszystkich pięciu domen kwestionariusza EQ-5D. Następnie prawdopodobieństwo przebywania respondenta w danym stanie określone jest z wykorzystaniem poniższych równań:

$$\Pr(\text{State} = k) = \begin{cases} \Pr(\text{State} \leq k), & k = 1 \\ \Pr(\text{State} \leq k) - \Pr(\text{State} \leq k - 1), & k = 2, 3, 4 \\ 1 - \Pr(\text{State} \leq 4), & k = 5 \end{cases}$$

Tabela 14.

Współczynniki regresji przypisane domenom z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz innym zmiennym dla modelowania wartości prawdopodobieństw dla domen w skali EQ-5D-5L

Domeny / współczynniki	Wartość współczynników				
	Mob	SC	UA	Pain	AD
GH	0,01767	n/d	0,02419	0,02343	n/d
PF	0,06934	0,06035	0,04812	n/d	n/d
RF	0,01498	0,01912	0,03914	n/d	n/d
EF	n/d	n/d	n/d	n/d	0,06947
CF	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
SF	n/d	n/d	0,00770	n/d	n/d
FA	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
NV	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
PA	n/d	n/d	n/d	- 0,07683	n/d
DY	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
SL	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
AP	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
CO	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
DI	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
FI	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Age	-0,02469	n/d	n/d	n/d	0,02119
Female	n/d	0,60145	0,33291	n/d	n/d

AP – utrata apetytu, CF – funkcjonowanie społeczne, CO – zaparcie, DI – biegunka, DY – duszność, EF – funkcjonowanie finansowe, FA – zmęczenie, FI – zmęczenie, NV – nudności oraz wymioty, PA – ból, PF – funkcjonowanie fizyczne, RF – funkcjonowanie w rolach, SF – funkcjonowanie społeczne, SL – bezsenność, Age – wiek, Female – współczynnik związany z płcią (stosowany u kobiet), Mob – mobilność, SC – samodzielność, UA – czynności życia codziennego, Pain – ból/dyskomfort, AD – niepokój/depresja

Tabela 15.

Wartości stałych dla równania szacowania prawdopodobieństw dla stanów k w wymiarach EQ-5D-5D

Stan k w domenie EQ-5D-5L	Stała
Mob 1	-5,913
Mob 2	-3,791
Mob 3	-1,852
Mob 4	0,921
SC1	-4,245
SC 2	-2,566
SC3	-1,231
SC4	0,18

Stan k w domenie EQ-5D-5L	Stała
UA 1	-9,287
UA 2	-6,215
UA 3	-4,168
UA 4	-1,462
Pain 1	-0,824
Pain 2	2,754
Pain 3	5,359
Pain 4	7,649
AD 1	-6,660
AD 2	-4,312
AD 3	-2,818
AD 4	-0,870

Mob – mobilność, SC – samodzielność, UA – czynności życia codziennego, Pain – ból/dyskomfort, AD – niepokój/depresja

7.4.1.3. Podsumowanie użyteczności dla stanów

W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w niniejszej analizie użyteczności dla uwzględnionych stanów.

Tabela 16.

Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz w scenach analizy wrażliwości

Populacja chorych (stan)	Wartość EQ-5D
Algorytm Longworth, EQ-5D-5L taryfa portugalska (analiza podstawowa)	
Przed progresją	
Po progresji	
Algorytm Longworth, EQ-5D-5L, taryfa kanadyjska (analiza wrażliwości)	
Przed progresją	
Po progresji	
Algorytm Hagiwara, EQ-5D-5L, taryfa portugalska (analiza wrażliwości)	
Przed progresją	
Po progresji	
Algorytm Longworth, EQ-5D-3L, taryfa kanadyjska (analiza wrażliwości)	
Przed progresją	
Po progresji	
Algorytm Longworth, EQ-5D-3L, taryfa włoska (analiza wrażliwości)	
Przed progresją	
Po progresji	

7.4.2. Użyteczności związane z wiekiem chorych

Literatura dowodzi, że jakość życia zmienia się wraz z wiekiem chorych. W analizie uwzględniono by wyjściowe użyteczności dla stanów również zostały skorygowane ze względu na wiek chorych. Przyjęta metodyka korekcji użyteczności opiera się na podejściu multiplikatywnym. Wyznaczone wartości z mapowania dla stanów uwzględnionych w modelu wykorzystane zostały do określenia współczynnika zmniejszenia użyteczności dla danych stanów w zależności od użyteczności z populacji generalnej dla wyjściowego wieku chorych uwzględnionego w modelowaniu. Dla kolejnych lat (zmieniających się wraz z kolejnymi stanami w modelu) odpowiednie współczynniki zmniejszenia użyteczności dla danych stanów są mnożone przez podstawową użyteczność dla danego wieku chorego.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, w celu określenia użyteczności dla populacji polskiej wykonano dodatkowo przegląd użyteczności dla populacji generalnej

(załącznik 17.2.3.). W analizie podstawowej jako źródło użyteczności populacji generalnej wykorzystano najnowszą publikację opisującą pomiary użyteczności w populacji polskiej - *Golicki 2021*, w której opisywane są pomiary jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W uwzględnionej pracy przedstawiono wartości zarówno łącznie, jak i stratyfikowane ze względu na płeć. W niniejszej analizie uwzględniono wartości użyteczności bazujące na użytecznościach stratyfikowanych na płeć z publikacji *Golicki 2021* oraz odsetka mężczyzn uwzględnionego w niniejszej analizie. Wykorzystane użyteczności w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo przedstawiono także użyteczności na podstawie innej polskiej publikacji *Młyńczak 2021*, w której nie uwzględniono rozdziału na płeć respondentów, a która została wykorzystana jako alternatywne źródło do scenariusza analizy wrażliwości.

Tabela 17.
Użyteczności populacji generalnej uwzględnione w niniejszej analizie w zależności od rozpatrywanego wariantu

Zakres wieku	Wartość EQ-5D-5L
Golicki 2021 (analiza podstawowa)	
18-24	0,983
25-34	0,976
35-44	0,968
45-54	0,938
55-64	0,897
65-74	0,866
75≥	0,768
Młyńczak 2021 (analiza wrażliwości)	
18-29	0,981
30-39	0,971
40-49	0,938
50-59	0,899
60-69	0,869
70≥	0,832

Dodatkowo również w analizie wrażliwości testowano wariant na podstawie publikacji z modelu globalnego *Ara i Brazier 2011*, który uwzględnia szacowanie użyteczności dla populacji brytyjskiej w zależności od wieku i płci zgodnie z poniższym równaniem:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \text{Odsetek mężczyzn} - \beta_2 \text{Wiek} - \beta_3 \text{Wiek}^2$$

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynników uwzględnione dla powyższego równania.

Tabela 18.

Wartości współczynników wykorzystane do szacowania użyteczności w populacji generalnej na podstawie publikacji *Ara i Brazier 2010*

Współczynnik	Wartość współczynników
β_0	0,9508566
β_1	0,0212126
β_2	0,0002587
β_3	0,0000332

Oprócz alternatywnych źródeł danych do szacowania użyteczności populacji generalnej w analizie wrażliwości rozpatrywano jeszcze scenariusze dotyczące metodyki uwzględnienia tych użyteczności. W jednym ze scenariuszy nie uwzględniono obniżenia użyteczności związanych z wiekiem chorych, natomiast w drugim scenariuszu założono szacowanie użyteczności oparte na uwzględnieniu różnicy pomiędzy jakością życia dla populacji generalnej a estymowaną dla stanów.

7.4.3. Obniżki użyteczności

W niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności dla występujących działań/zdarzeń niepożądanych. W celu przypisania odpowiednich obniżek użyteczności twórcy modelu globalnego dokonali przeglądu literatury (zwłaszcza raportów przedkładanych agencji NICE oraz literatury związanej z wpływem działań niepożądanych na jakość życia u chorych onkologicznych). Przyjęte użyteczności oparto na dostępnych źródłach dla chorób nowotworowych ze względu na brak danych dla obniżenia użyteczności wyróżnionych dla chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry. Uwzględnione wartości mogą jednak stanowić odpowiednie przybliżenie wartości obniżek, gdyż typ choroby nowotworowej nie powinien mieć znaczącego wpływu na stopień obniżenia użyteczności związanego z występowaniem wyróżnionych działań niepożądanych, a użyteczności charakterystyczne dla przebiegu choroby w analizowanym wskazaniu uwzględnione zostały na podstawie badania klinicznego *EMPOWER BCC-1* i rozpatrywane są dla uwzględnionych stanów. Dlatego też zdecydowano o zastosowaniu użyteczności wskazanych przez twórców modelowania globalnego.

W analizie podstawowej obniżki użyteczności naliczane są analogicznie do naliczania związanych z nimi kosztów leczenia, tj. w pierwszym cyklu leczenia w ramieniu interwencji zgodnie ze wskazanymi odsetkami występowania działań/zdarzeń niepożądanych (rozdział 7.2). W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione obniżki użyteczności wraz z czasem ich trwania. Całkowite obniżenie użyteczności zostało oszacowane z uwzględnieniem długości trwania działania/zdarzenia, które zostało przyjęte na podstawie danych dotyczących mediany czasu trwania hospitalizacji dla wybranych świadczeń [Statystyki NFZ].

Tabela 19.
Obniżki użyteczności dla uwzględnionych działań/zdarzeń niepożądanych

Działanie/zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Nazwa świadczenia	Czas trwania (dni)	Źródło
			5	Założono jak dla nadciśnienia, Statystyki NFZ
			7	Beusterien 2009, Statystyki NFZ
			3	Nafees 2008, Statystyki NFZ
			4	Nafees 2017, Statystyki NFZ
			5	Wehler 2017, Statystyki NFZ
			6	Stein 2017, Statystyki NFZ
			4	Beusterien 2009, Statystyki NFZ
			4	NICE TA378, NICE TA490, Statystyki NFZ
			5	Wehler 2017, Statystyki NFZ

*Uwzględniono średnią z dwóch świadczeń

Ze względu na fakt, że obniżki użyteczności nie zostały uwzględnione na podstawie danych dla chorych z rakiem podstawnokomórkowym w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono działań/zdarzeń niepożądanych (zarówno obniżek użyteczności, jak i związanych z nimi kosztów).

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 35-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 827 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 1 827 cyklom, co przekłada się na 35-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Tylko przyjęcie horyzontu dożywotniego jest w stanie uwzględnić istotne wyniki zdrowotne i koszty związane ze stosowaniem rozpatrywanych technologii.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są

niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Dodatkowo, w modelowaniu uwzględniono, przy wsparciu ekspertów klinicznych (ocena przeprowadzana w ramach *Badania kwestionariuszowego*), że efekt terapeutyczny w postaci zmniejszonego ryzyka zgonu dla chorych odpowiadających względem chorych nieodpowiadających będzie utrzymywał się w czasie (poza horyzontem badania klinicznego). Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera. Ważnym aspektem w przypadku horyzontu dla analizowanej jednostki chorobowej jest również powolny charakter narastania zmian nowotworowych oraz fakt, że rak podstawnocomórkowy (szczególnie w postaci bez przerzutowej) nie charakteryzuje się aż tak wysoką śmiertelnością.

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie. Należy również pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

W niniejszej analizie testowano jednak wyniki dla alternatywnego rocznego horyzontu czasowego, w celu walidacji poprawności obliczeń w modelu. Wyniki dla tego modelowania przedstawiono w rozdziale 13.1.

7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;

- ⊕ koszty leczenia wspomagającego (leczenie rany, leczenia przeciwbólowe oraz opieka psychologiczna⁶);
- ⊕ koszty leczenia paliatywnego (radioterapia paliatywna oraz opieka paliatywna).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta określono w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) lub jako zasoby rozliczane jednorazowo (w jednym cyklu modelowania). Zużycie zasobów oparto przede wszystkim na przeprowadzonym *Badaniu kwestionariuszowym*, w przypadku konieczności uzupełnienia danych (np. dotyczących dawkowania) posłużono się *Analizą Erivedge 2015*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane od Wnioskodawcy*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym oraz opatrunków zaczerpnięto z *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz leczenie paliatywne przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenia paliatywne, Zarządzenie chemioterapią*]. Koszty opieki psychologicznej uwzględnione w analizie wrażliwości określono na podstawie *Zarządzenia opieka psychiatryczna*. Wycenę punktów oparto na *Informatorze o umowach NFZ*. Dla leczenia szpitalnego, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto równość 1 punkt = 1 PLN, natomiast dla opieki paliatywnej oraz leczenia psychologicznego uwzględniono odpowiednią średnią na podstawie rozliczonych świadczeń według *Informatora o umowach NFZ*.

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

⁶ Opiekę psychologiczną uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości

8.1.1. Dawkowanie leków

CEMIPLIMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego LIBTAYO®* i projektu *Programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog, cemiplimab podawany jest w dawce 350 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym przez 30 minut. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

NAJLEPSZA DOSTĘPNA TERAPIA

W ramach komparatora BAT, czyli najlepszej dostępnej terapii nie uwzględniono podawania aktywnej terapii. Jedyne leki jakie uwzględniono w ramach ramienia komparatora to leki podawane w ramach leczenia wspomagającego. Szczegółowy opis dotyczący leczenia wspomagającego przedstawiono w rozdziale 8.6.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 20.

Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu 1., 4., 7., itd. (mg)	Dawkowanie leku w cyklu 2., 3., 5., 6., itd. (mg)
CEM	350	350	0
BAT	n/d	n/d	n/d

8.1.2. Ceny leków

CEMIPLIMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4. Dostępna jest jedynie jedna prezentacja leku zawierająca 1 fiolkę leku (350 mg/7 ml), która stanowi podstawę limitu w grupie.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz limit finansowania leku.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 21.).

NAJLEPSZA DOSTĘPNA TERAPIA

W ramach komparatora BAT, czyli najlepszej dostępnej terapii nie uwzględniono podawania aktywnej terapii. Jedyne leki jakie uwzględniono w ramach ramienia komparatora to leki podawane w ramach leczenia wspomagającego. Szczegółowy opis dotyczący leczenia wspomagającego przedstawiono w rozdziale 8.6.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 21.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
LIBTAYO®, 350 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka				

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz roczny koszt pełnej terapii (Tabela 22.). Wskazany roczny koszt terapii ma charakter wyłącznie informacyjny, gdyż koszty leczenia technologią wnioskowaną modelowane są w oparciu o krzywą dyskontynuacji opisaną w rozdziale 7.3.2.4.

Tabela 22.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt opakowania		Koszt roczny	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Cemiplimab bez RSS				
Cemiplimab z RSS				

8.2. Koszty przepisania i podania leków

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego LIBTAYO®* stwierdzono, że cemiplimab podawany jest poprzez wlew dożylny trwający 30 min. Ze względu na fakt, że podanie dożylnie wlewu wymaga większego zaangażowania personelu medycznego, każde podanie leku co 3 tygodnie wiąże się z wizytą u lekarza i kosztem podania leku. W związku z tym koszt podania wyznaczono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy świadczenia, które zostało przyjęte jako koszt podania leku (przy wycenie punktu równej 1 PLN).

Tabela 23.
Koszt jednostkowy podania leku

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa / Koszt (PLN)
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* określono, że w *Programie lekowym B.88* rozliczane jest jednorazowe świadczenie koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego. W przypadku analizowanego wskazania, czyli u chorych po progresji lub nietolerancji leczenia we wspomnianym programie, przyjęto, że naliczany będzie podobny koszt. Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*, przyjmując wycenę punktu równą 1 PLN. W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji uwzględniony w analizie:

Tabela 24.
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa / Koszt (PLN)
5.08.07.0000023	kwalfikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

Dla programów lekowych są jednak również rozważane koszty diagnostyki w postaci ryczałtu za diagnostykę (opisane w poniższym rozdziale). W analizie wrażliwości testowano więc również alternatywny wariant, w którym nie są oddzielnie naliczane koszty kwalifikacji do programu lekowego, a wszystkie koszty związane z diagnostyką pozwalającą na kwalifikację chorych do leczenia uwzględnione są w ramach ryczałtu diagnostycznego.

8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

8.4.1. Diagnostyka w ramach programu lekowego

Dla programów lekowych, zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* rozliczane są ryczałtowe koszty diagnostyki. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego* badania diagnostyczne powinny być wykonywane w ramach kwalifikacji, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia.

DIAGNOSTYKA W KWALIFIKACJI

Na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* określono koszty świadczeń związanych z diagnostyką w kwalifikacji chorych do rozważanego PL. W trakcie wyceny przyjęto wartość punktu równą 1 PLN. Uwzględnioną wycenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Badanie kwalifikacyjne związane z leczeniem cemiplimabem w Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Rodzaj badania	Lista świadczeń	Nazwa świadczenia	Grupa świadczeń	Wartość punktowa	Suma punktowa / Koszt (PLN)
Morfologia krwi z rozmazem	W1	Morfologia krwi 8-parametrowa	W12	75	208
Badanie ogólne moczu	W1	Badanie ogólne moczu (profil)			
Oznaczenie stężenia bilirubiny	W1	Bilirubina całkowita			

Rodzaj badania	Lista świadczeń	Nazwa świadczenia	Grupa świadczeń	Wartość punktowa	Suma punktowa / Koszt (PLN)
ALT	W1	Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)			
AST	W1	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)			
Oznaczenie FT4	W1	Tyrosyna wolna			
Oznaczenie stężenia kreatyniny	W1	Kreatynina			
Oznaczenie TSH	W1	Hormon tyreotropowy			
Badanie przedmiotowe wraz z dokumentacją fotograficzną	W2	Dermatoskopia	W13	133	
Test ciążyowy u pacjentek w wieku rozrodczym	W2	Gonadotropina kosmówkowa – podjednostka beta (β-HCG)			

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w ramach kwalifikacji do leczenia wymagane jest także przeprowadzenie badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w przypadku wskazań klinicznych. Wycenę tych badań przeprowadzono z wykorzystaniem zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz przy założeniu kosztu punktu 1 PLN. Wyboru konkretnych świadczeń dla rozważanych zakresów wybrano w oparciu o wycenę przeprowadzoną w analizie dla leczenia chorych wismodegibem [Analiza ekonomiczna Erivedge 2015]. W celu ostatecznej wyceny badań TK lub RM oszacowano średni koszt. Określono również koszty minimalny oraz maksymalny w celu uwzględnienia ich w analizie wrażliwości.

Tabela 26.
Badania kwalifikacyjne TK oraz MR - ASDK związane z leczeniem cemiplimabem

Kod zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średni koszt (PLN)	Koszt min (PLN)	Koszt max (PLN)
02.7220.072.02	5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	351	456,00	171,00	969,00
	5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171			
	5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277			
	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192			
	5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320			
	5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415			
	5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274			
	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481			
	5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564			
	5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424			
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365				
02.7250.072.02	5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605			
	5.03.00.0000102	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	685			
	5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	969			
	5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746			

DIAGNOSTYKA W MONITOROWANIU LECZENIA

W ramach monitorowania bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia cemiplimabem z określoną częstotliwością powinny być wykonywane proste badania diagnostyczne. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, Zarządzenie opieka ambulatoryjna oraz założenie o wycenie punktu równej 1 PLN dokonano wyceny tych badań. Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Badanie podstawowe związane z monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia cemiplimabem uwzględnione w niniejszej analizie

Rodzaj badania	Lista świadczeń	Nazwa świadczenia	Grupa świadczeń	Wartość punktowa	Ilość wykonywanych grup świadczeń rocznie	Suma punktowa / Koszt (PLN)
Badanie przedmiotowe wraz z dokumentacją fotograficzną	W2	Dermatoskopia	W12	75	5	1 677,17
Morfologia krwi z rozmazem	W1	Morfologia krwi 8-parametrowa	W12	75	17	
ALT	W1	Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)				
AST	W1	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				
Oznaczenie stężenia bilirubiny	W1	Bilirubina całkowita				
Oznaczenie FT4	W1	Tyrosyna wolna				
Oznaczenie stężenia kreatyniny	W1	Kreatynina				
Oznaczenie TSH	W1	Horomon tyreotropowy				

Dodatkowo również w celu oceny skuteczności leczenia powinny być wykonywane kosztochłonne badania TK lub MR. Założono, że będzie wykonywane jedno takie badanie roczne, zgodnie ze średnią wyceną badań TK lub RM, przedstawioną w powyższej tabeli (Tabela 26).

DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LEKOWYM PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej świadczenia oszacowano uśredniony ryczałt za diagnostykę. [REDACTED]

[REDACTED] Przy czym w modelowaniu koszty naliczone są na cykl leczenia przez cały czas leczenia w ramach programu lekowego. Oszacowano również warianty minimalny oraz maksymalny rozważanych kosztów. Zebrane koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszty diagnostyki rozliczane w ramach ryczału za diagnostykę w programie lekowym uwzględnione w niniejszym modelowaniu

Diagnostyka i monitorowanie skuteczności w PL	Koszt 1. rok (PLN)	Koszt 2. rok i kolejne (PLN)	Koszt diagnostyki 1. rok (PLN)	Koszt diagnostyki 2. rok i kolejne (PLN)	Uśredniony koszt roczny (PLN)	Koszt na cykl (PLN)
Wartość średnia						
Badania do kwalifikacji	663,93	n/d	2 797,04	2 133,10	2 465,07	47,24
Badania monitorowanie	2 133,10	2 133,10				
Wartość min						
Badania do kwalifikacji	663,93	n/d	2 512,10	1 848,17	2 180,14	41,78
Badania monitorowanie	1 848,17	1 848,17				
Wartość max						
Badania do kwalifikacji	1 177,00	n/d	3 823,17	2 646,17	3 234,67	61,99
Badania monitorowanie	2 646,17	2 646,17				

W ramach kosztów diagnostyki analizowano również koszty dla leczenia w PL wismodegibem. W zapisach obu programów występują pewne różnice w częstotliwości badań, a koszt na cykl diagnostyki w leczeniu w PL wismodegibem (45,13 PLN) zawiera się w przedziale oszacowanych kosztów diagnostyki na cykl leczenia zaprezentowanych w powyższej tabeli. W analizie wrażliwości testowano więc jedynie wartości minimalną oraz maksymalną oszacowaną dla leczenia cemiplimabem.

W *Badaniu kwestionariuszowym* ankietowani wskazywali, że oprócz badań diagnostycznych w trakcie terapii wismodegibem chorzy odbywają dodatkowe konsultacje onkologiczne, dermatologiczne lub chirurgiczne. W przypadku leczenia cemiplimabem może zaistnieć podobna sytuacja. Nie ma jednak pewności, czy faktycznie wizyty te mogłyby być rozliczane w ramach diagnostyki chorych, czy dodatkowych świadczeń ambulatoryjnych. W analizie wrażliwości uwzględniono więc dodatkowy wariant, w którym naliczane są koszty dodatkowych wizyt ambulatoryjnych. Każdej takiej wizycie przypisano koszt 108,16 PLN na podstawie *Zarządzenia programy lekowego dla świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym*, przy wycenie punktu 1 PLN. Na podstawie *Badania kwestionariuszowego* przyjęto średnią liczbę odbywanych wizyt (biorąc pod uwagę wskazywane przez ekspertów wizyty w trakcie terapii wismodegibem). W poniższej tabeli zaprezentowano dodatkowy koszt wizyt.

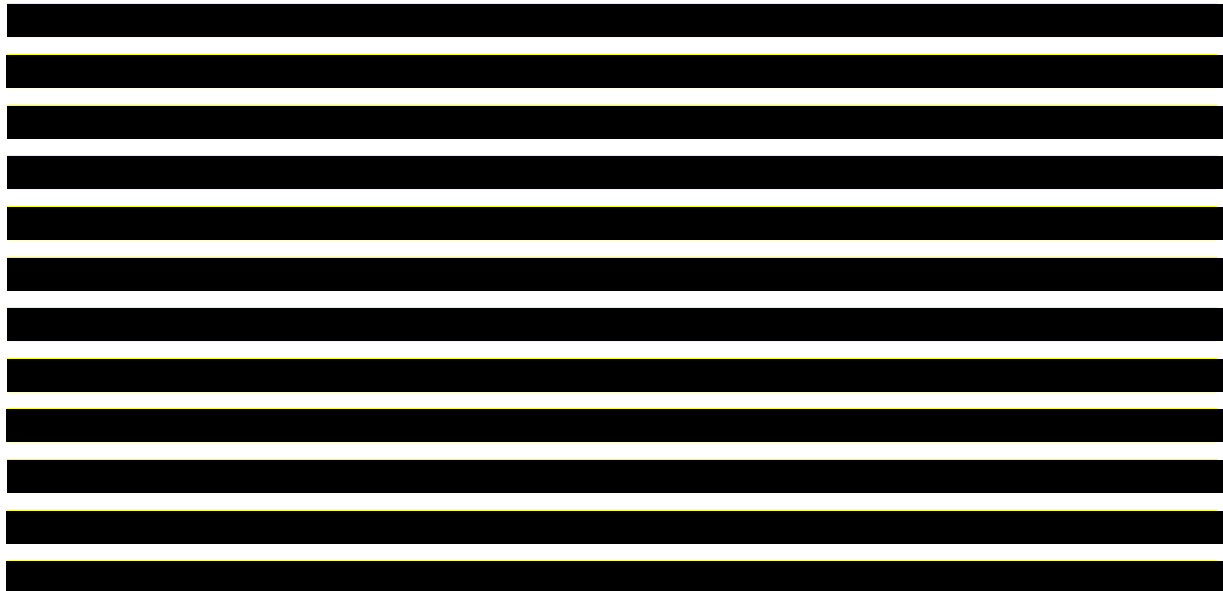
Tabela 29.

Koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych odbywanych w trakcie leczenia w ramach programu lekowego uwzględniony w analizie wrażliwości

Diagnostyka i monitorowanie skuteczności w PL	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa / Koszt (PLN)	Uśredniona liczba wizyt/rok	Koszt średni na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)
Konsultacja onkologiczna / dermatologiczna / chirurgiczna	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	16	32,54

8.4.2. Diagnostyka poza programem lekowym

Po zakończeniu leczenia w programie lekowym oraz w ramieniu BAT również wykonywane są badania diagnostyczne. W celu określenia częstotliwości wykonywanych badań posłużono się odpowiedziami ekspertów przedstawionych w ramach przeprowadzonego *Badania kwestionariuszowego*, które dotyczyły zużycia świadczeń dla chorych, którzy wykorzystali już opcje aktywnego leczenia.




 W poniższej tabeli zaprezentowano uwzględnione w ramach diagnostyki poza programem lekowym koszty.

Tabela 30.

Wycena oraz koszty wizyt specjalistycznych oraz badań dla chorych monitorowanych poza programem lekowym

Świadczenie	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa	Uśredniona liczba wizyt/rok	Koszt na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)	Min liczba wizyt/rok	Max liczba wizyt/rok	Koszt min na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)	Koszt max na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)

Świadczenie	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa	Uśredniona liczba wizyt/rok	Koszt na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)	Min liczba wizyt/rok	Max liczba wizyt/rok	Koszt min na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)	Koszt max na cykl, persp. NFZ / wspólna (PLN)

8.5. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

W ramach niniejszej analizy w ramieniu cemiplimabu rozpatrywano koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych. Ich częstotliwości występowania przedstawiono w rozdziale 7.3.2. W celu wyceny leczenia działaniom/zdarzeniom niepożądanym przyporządkowano odpowiednie koszty na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz założono, że 1 pkt będzie wyceniony na 1 PLN.

W przypadku dopasowania dwóch świadczeń szacowano średni ważony koszt z wagami w postaci liczby hospitalizacji na podstawie *Statystyk NFZ* (Tabela 31.).

Tabela 31.
Wycena działania/zdarzenia niepożądanego dla którego przypisano dwa świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*

Działanie/zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji w 2020 r.	Wycena punktowa	Średni koszt (PLN)
		10 048	6 127,00	5 351,66
		12 412	4 724,00	

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie uwzględnionych kosztów dla wybranych działań/zdarzeń niepożądanych.

Tabela 32.
Wycena działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniona w niniejszej analizie

Działania/zdarzenia niepożądane	Stopień 3	Stopień 4

8.6. Koszty leczenia wspomagającego

8.6.1. Koszty leczenia rany

[REDACTED]

MATERIAŁY MEDYCZNE

[REDACTED]

Na podstawie *Analizy Ekonomicznej Erivedge 2015* wyodrębniono 3 stosowane u chorych opatrunki – jałowe opatrunki z maścią zawierającą srebro (grupa limitowa - 220.14, *Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra regulujące poziom wilgotności rany*) oraz środki dezynfekcyjne – *Betadine, 10% roztwór na skórę, 30 ml* i *Octenisept, płyn na skórę, 50 ml*. Na podstawie wskazanej analizy określono również częstość (zużycie) stosowanych materiałów, tj. w przypadku jałowych opatrunków założono stosowanie 2 sztuk dziennie, a dla środków dezynfekcyjnych określono zużycie jednego opakowania na miesiąc.

Dla obu materiałów medycznych oszacowano średnie koszty stosowania w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. Sterylne opatrunki są refundowane zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* z odpłatnością na poziomie 30% dla świadczeniobiorcy. Środki dezynfekcyjne nie są refundowane przez płatnika publicznego, w związku z czym całkowity koszt leży po stronie pacjenta. Koszty w perspektywie wspólnej środków dezynfekcyjnych zostały oszacowane jako średnie cen detalicznych na podstawie 3 internetowych aptek.

Dodatkowo jako wariant analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy koszt kremów/maści wskazywany w leczeniu ran na podstawie *Analizy Ekonomicznej Erivedge 2015*. Koszt oraz dawkowanie kremów/maści określono analogicznie do środków dezynfekcyjnych.

W poniższych tabelach zebrano koszty materiałów medycznych rozpatrywanych w niniejszej analizie.

Tabela 33.

Ceny oraz koszty stosowania jałowych opatrunków uwzględnionych w leczeniu ran w niniejszej analizie

--

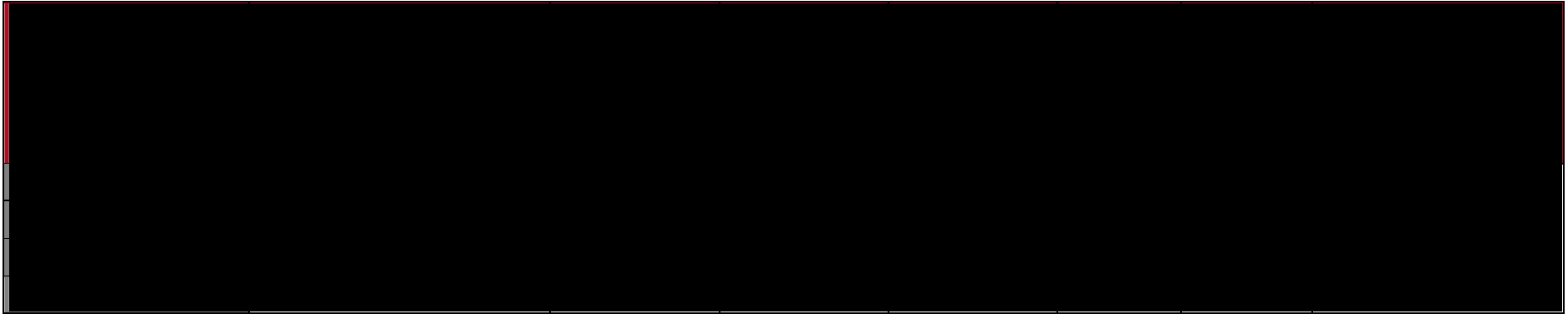
Tabela 34.

Ceny oraz koszty stosowania środków dezynfekcyjnych oraz kremów/maści uwzględnionych w leczeniu ran w niniejszej analizie

	Średnia cena detaliczna (PLN)	Dawka (dziennie)	Średni koszt na cykl, p. NFZ (PLN)	Średni koszt na cykl p. wspólna (PLN)

Tabela 35.

Produkty z zakresu świadczeń *Kompleksowe leczenie ran przewlekłych* – KLRP uwzględnione w niniejszej analizie wraz z oszacowanym kosztem leczenia brany pod uwagę w modelowaniu



PODSUMOWANIE



Materiał medyczny	% korzystających z produktów			Koszt leczenia rany na cykl/wizytę (PLN), perspektywa		Koszt leczenia rany na cykl (PLN), analiza podstawowa, perspektywa		Koszt leczenia rany na cykl (PLN), wariant min, perspektywa		Koszt leczenia rany na cykl (PLN), wariant max, perspektywa	
	Średnia	Min	Max	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna

Tabela 37.

Liczba wizyt ambulatoryjnych lub odsetek chorych stosujących dane świadczenia wraz z przypisanym kosztem świadczenia i kosztami uwzględnionymi w niniejszej analizie dla obu rozpatrywanych ramion

Świadczenie	Liczba wizyt (na rok) / Odsetek stosujących*			Koszt świadczenia	Koszt świadczenia na cykl/jednorazowy*, persp. NFZ/wspólna		
	Średnia	Min	Max		Średni	Min	Max

*Dotyczy świadczeń z zakresu *Kompleksowe leczenie ran przewlekłych*

8.6.2. Koszty leczenia przeciwbólowego

Analogicznie jak w przypadku materiałów medycznych w leczeniu rany w [redacted]. Na podstawie *Analizy Ekonomicznej Erivedge 2015* określono substancje stosowane przez chorych z rakiem podstawnokomórkowym w I linii leczenia wismodegibem, tj. ketoprofenum oraz paracetamol, wraz z ich

dobowym dawkowaniem. Zgodnie ze wspomnianą analizą ketoprofenum stosowany jest doustnie w dawce 2 x 100 mg/dobę, natomiast paracetamol doustnie w dawce 4 x 1 g/dobę.

Dla obu substancji czynnych oszacowano średni koszt ich stosowania w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* produkt leczniczy zawierający substancję ketoprofenum refundowany jest przez płatnika publicznego, na poziomie odpłatności 50% dla świadczeniobiorcy. W ramach wyceny leczenia tą substancją czynną z *Wykazu leków refundowanych* wyróżniono jeden produkt - *Profenid* o takiej samej dawce jak z ustalonego dawkowania na podstawie *Analizy Ekonomicznej Erivedge 2015* oraz z najtańszym kosztem na mg substancji wg. *Obwieszczenia MZ z grupy limitowej - 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne*. Produkty lecznicze zawierające paracetamol nie są refundowane przez płatnika publicznego. Ich koszt został więc oszacowany analogicznie do kosztu szacowania antyseptyków w leczeniu rany, tj. jako średnia z cen na podstawie 3 aptek internetowych. W analizie uwzględniono średni koszt stosowania uwzględnionych leków.

W poniższych tabelach przedstawiono ceny oraz oszacowane koszty stosowania substancji przeciwbólowych w niniejszej analizie.

Tabela 38.

Ceny oraz koszty stosowania produktów leczniczych stosowanych w ramach leczenia przeciwbólowego wybrane w niniejszej analizie na podstawie *Wykazu leków refundowanych*

Nazwa, postać, opakowanie	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Wysokość dopłaty (PLN)	Koszt na mg persp. NFZ (PLN)	Koszt na mg p. wspólna (PLN)	Schemat dawkowania na dzień w mg	Koszt dzienny, persp. NFZ (PLN)	Koszt dzienny persp. wspólna (PLN)	Koszt na cykl, persp. NFZ (PLN)	Koszt na cykl, persp. wspólna (PLN)
Profenid, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	8,64	9,07	11,68	6,86	0,002	0,004	200	0,32	0,78	2,25	5,45

8.6.3. Koszty opieki psychologicznej (analiza wrażliwości)

We wcześniejszej analizie wykonanej na wismodegibu [Analiza ekonomiczna Erivedge 2015] eksperci wskazywali, że część chorych jest pod opieką psychologiczną, dlatego też można mniemać że jakiś odsetek z chorych, którzy zakończą terapię wismodegibem również będą korzystać z takich świadczeń. W związku z tym, w niniejszej analizie postanowiono w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględnić dodatkowe koszty opieki psychologicznej.

W celu wyceny tego kosztu uwzględniono świadczenia na podstawie *Zarządzenie opieka psychiatryczna*. Konkretnie koszty oraz zasoby zostały wyróżnione na podstawie *Analizy ekonomicznej Erivedge 2015*. Wycenę punktu określono na podstawie *Informatora o umowach*. Średni koszt punktu wynosi 8,58 PLN. Koszt opieki psychologicznej został w wariantcie analizy wrażliwości został przypisany jako koszt jednorazowy (wraz z kosztem opieki paliatywnej, opisywanej w poniższym rozdziale).

Tabela 41.
Wycena świadczenia opieki psychologicznej uwzględniona w analizie wrażliwości

Świadczenie	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Cena punktu	Wycena świadczenia [PLN]	Liczba sesji na cykl psychoterapii	Koszt świadczenia	Średni koszt końcowy, persp. NFZ/wspólna
Opieka psychologiczna	5.00.04.0000003	sesja psychoterapii indywidualnej	14,70	8,58	50	6 303,08	4 232,07
	5.00.04.0000005	sesja psychoterapii grupowej	3,15		80	2 161,06	

8.7. Koszt leczenia paliatywnego

8.7.1. Radioterapia paliatywna

W celu wyceny kosztu radioterapii oparto się na *Zarządzeniu chemioterapia*. Wyróżniono dwa koszty (jeden z nich uwzględniając w ramach analizy wrażliwości) przy jednoczesnym założeniu o wartości punktu – 1 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia radioterapią paliatywną.

Tabela 42.
Uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia radioterapii paliatywną

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa / Koszt (PLN)	Odsetek	Uwzględniony koszt (PLN)
Analiza podstawowa				
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812,00	■	■
Wariant max				
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551,00	■	■

8.7.2. Opieka paliatywna i hospicyjna

Wycenę realizowanych świadczeń oparto na *Zarządzeniu opieka paliatywna* przyjmując średnie koszty punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Rozpatrywane świadczenia wraz z ich wyceną kosztową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Wycena świadczeń dla opieki paliatywnej

Świadczenie	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa	Średni koszt punktu	Koszt świadczenia za osobodzień (PLN)
Hospicjum stacjonarne	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	55,80	340,37
Hospicjum domowe	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,00	54,90	54,90

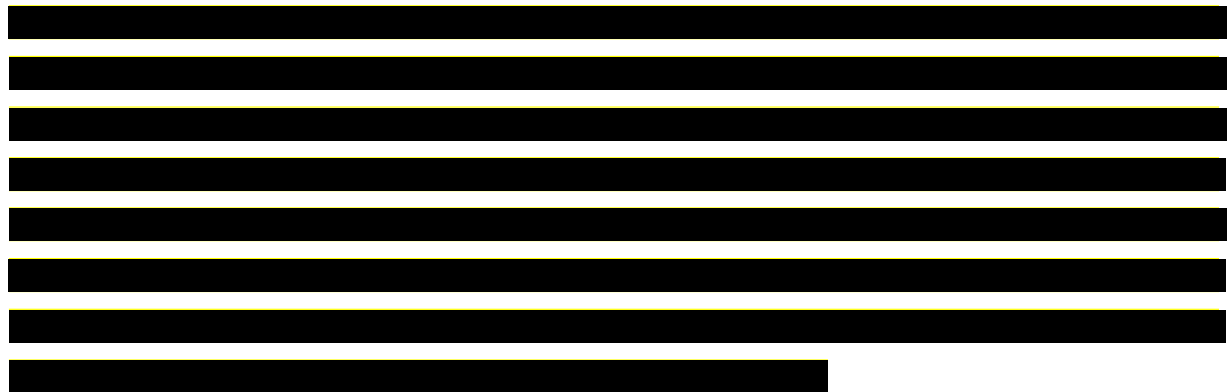


Tabela 44.
Koszty opieki paliatywnej

Świadczenie	% chorych korzystający ze świadczenia	Średni czas korzystania ze świadczenia (mce)	Koszt pobytu w hospicjum, p. NFZ/wspólna (PLN)	Średni koszt opieki paliatywnej p. NFZ/wspólna (PLN)	Minimalny koszt opieki paliatywnej persp. NFZ/persp. Wspólna (PLN)	Maksymalny koszt opieki paliatywnej p. NFZ/wspólna (PLN)

8.8. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Część z wyróżnionych kosztów rozliczana jest na cykl bądź jako koszty jednorazowe. Wyróżnione poniżej koszty, które równe są dla obu ramion w przeliczeniu na cykl rozliczeniowy, pozostają kosztami różniącymi oceniane technologie ze względu na modelowaną długość życia oraz odsetki chorych przystępujących do kolejnych cykli leczenia w zależności od analizowanego ramienia.

Tabela 45.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) lub koszty jednorazowe (zgodnie z odznaczeniem)

Kategoria kosztowa	CEM	BAT
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego [^]		
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania oraz weryfikacji skuteczności leczenia		
Różniący koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych [^]		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (koszt leczenia ran oraz terapii przeciwbólowej)		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (jednorazowy koszt kompleksowego leczenia ran)		
Różniący koszt leczenia paliatywnego [^]		
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego [^]		
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania oraz weryfikacji skuteczności leczenia		
Różniący koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych [^]		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (koszt leczenia ran oraz terapii przeciwbólowej)		

Kategoria kosztowa	CEM	BAT
Różniący koszt leczenia wspomagającego (jedenorazowy koszt kompleksowego leczenia ran)		
Różniący koszt leczenia paliatywnego [^]		

* Dla koszt leku przy jednym podaniu (raz na 3 tygodnie)

[^]Koszt jedenorazowy

^{**}Uwzględnia koszt radioterapii paliatywnej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej

Tabela 46.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) lub koszty jedenorazowe (zgodnie z odnaczeniem)

Kategoria kosztowa	CEM	BAT
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*		
Różniący koszt podania leków*		
Różniący koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego [^]		
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania oraz weryfikacji skuteczności leczenia		
Różniący koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych [^]		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (koszt leczenia ran oraz terapii przeciwbólowej)		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (jedenorazowy koszt kompleksowego leczenia ran) [^]		
Różniący koszt leczenia paliatywnego ^{^**}		
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*		
Różniący koszt podania leków*		
Różniący koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego [^]		
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania oraz weryfikacji skuteczności leczenia		
Różniący koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych [^]		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (koszt leczenia ran oraz terapii przeciwbólowej)		
Różniący koszt leczenia wspomagającego (jedenorazowy koszt kompleksowego leczenia ran) [^]		
Różniący koszt leczenia paliatywnego [^]		

*Dla koszt leku przy jednym podaniu (raz na 3 tygodnie)

[^]Koszt jedenorazowy

^{**}Uwzględnia koszt radioterapii paliatywnej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy	Dożywotni	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (tygodnie)	1	n/d	n/d	Założenie modelu od Wnioskodawcy	Założenie modelu od Wnioskodawcy
Częstotliwość podawania leku LIBTAYO® (jedno podanie / tygodnie)	3	n/d	n/d	n/d	ChPL LIBTAYO®
Średni wiek chorych wchodzących do modelu	71	min	35	Uwzględnienie wartości minimalnej na podstawie skrajnych wartości z publikacji, maksymalnej zgodnie z szacowaniem horyzontu oraz prawdopodobieństw zgonu oraz użyteczności	Słowińska 2022, Założenie
		max	75		
Odsetek mężczyzn	60,2%	alter	68%	Uwzględnienie alternatywnej wartości na podstawie badania	Słowińska 2022, Badanie EMPOWER BCC-1 – EMA 2021

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Metoda oceny skuteczności komparatora	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	Uwzględnienie alternatywnych dopasowań krzywej OS <i>Badanie ERIVANCE – Sekulic 2017</i>
			[REDACTED]	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych dla modelowania w ramieniu komparatora na podstawie publikacji <i>Słowińska 2022</i>
			[REDACTED]	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych dla modelowania w ramieniu komparatora na podstawie publikacji <i>Cowey 2022</i>
Krzywa TD (ramię CEM)	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
			[REDACTED]	<i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Krzywa PFS (CEM)	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	Modelowanie krzywej PFS dla interwencji z wykorzystaniem alternatywnych funkcji parametrycznych <i>Założenie, Dane od Wnioskodawcy</i>
Krzywa OS (CEM)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>Założenie</i>

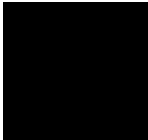

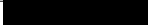
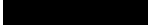
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
				Modelowanie krzywej OS dla interwencji z wykorzystaniem alternatywnych funkcji parametrycznych	
Utrzymywanie się efektu terapeutycznego dla ekstrapolowanej krzywej		alter		Alternatywne warianty dla ekstrapolacji efektu terapeutycznego	Założenie
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	alter	EQ-5D-3L Longworth 2014, Kanada	Uwzględnienie alternatywnych źródeł użyteczności	Longworth 2014, Dane od Wnioskodawcy
			EQ-5D-3L Longworth 2014, Włochy		Longworth 2014, Dane od Wnioskodawcy
			EQ-5D-5L Longworth 2014, Kanada (met. cross walked)		Longworth 2014, Dane od Wnioskodawcy
			EQ-5D-5L Hagiwara 2020, Kanada		Hagiwara 2020, Dane od Wnioskodawcy
			EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)		Longworth 2014, Dane od Wnioskodawcy
			EQ-5D-5L Hagiwara 2020, Portugalia		Hagiwara 2020, Dane od Wnioskodawcy
Uwzględnienie obniżki użyteczności związanej z wiekiem	Obniżenie użyteczności, założenie multiplikatywne	alter	Stała użyteczność, bez korekty dla populacji generalnej	Uwzględnienie alternatywnego sposobu	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
			Różnica pomiędzy populacją generalną a PFS	szacowania użyteczności z populacji generalnej	Założenie
Parametry kosztowe					
Cena zbytu netto LIBTAYO® (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy
RSS - Obniżona cena hurtowa (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	338,00	min	0	Nieuwzględnienie oddzielnego kosztu kwalifikacji do programu lekowego	Zarządzenie programy lekowe
Koszt diagnostyki oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w ramach programu lekowego / na cykl (PLN)		min		Uwzględnienie minimalnego oraz maksymalnego kosztu badania obrazowego (TK lub RM)	Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Badanie kwestionariuszowe
		max			
Koszt dodatkowych porad ambulatoryjnych w trakcie trwania PL (PLN)		max		Uwzględnienie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych zgodnie z zasobami wskazywanymi przez ekspertów, które odbywają w ramach programu lekowego	Zarządzenie programy lekowe, Badanie kwestionariuszowe
Koszt diagnostyki poza programem lekowym (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnej oraz maksymalnej kosztu na	Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Badanie kwestionariuszowe
		max			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
				podstawie skrajnych wskazań ekspertów	
Koszt podania CEM (PLN)		min		Uwzględnienie alternatywnej wyceny kosztu na podania - koszt dla porady ambulatoryjnej	Zarządzenie programy lekowe
Koszt radioterapii paliatywnej, persp. NFZ/wspólna (PLN)		max		Uwzględnienie alternatywnej wyceny radioterapii paliatywnej na podstawie innego świadczenia - teleradioterapii frakcjonowanej	Zarządzenie leczenie szpitalne
Odsetek chorych stosujących radioterapię paliatywną		min		Nieuwzględnienie stosowania radioterapii paliatywnej przez chorych	Badanie kwestionariuszowe
Koszt leczenia rany przed progresją, persp. NFZ (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015
		max			
Koszt leczenia rany przed progresją, persp. wspólna (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015
		max			
		min			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Koszt leczenia rany po progresji, persp. NFZ (PLN)		max		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
Koszt leczenia rany po progresji, persp. wspólna (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
		max			
Koszt dodatkowych maści do leczenia rany, oba ramiona (PLN)	0,00	max	2,78	Uwzględnienie wariantu oszacowania kosztu dodatkowych maści w leczeniu rany według wskazań z Analizy ekonomicznej Erivedge 2015	<i>Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
Koszt porad ambulatoryjnych dla zmiany opatrunków w trakcie trwania PL, na cykl (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie programu lekowego</i>
		max			
Koszt porad ambulatoryjnych dla zmiany opatrunków poza PL, na cykl (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna</i>
		max			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Koszt kompleksowych świadczeń związanych z zaopatrywaniem ran (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie</i>
		max			
Koszt leczenia przeciwbólowego przed progresją na cykl, persp. NFZ (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
		max			
Koszt leczenia przeciwbólowego przed progresją na cykl, persp. wspólna (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
		max			
Koszt leczenia przeciwbólowego po progresji na cykl, persp. NFZ (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
		max			
		min			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
Koszt leczenia przeciwbólowego po progresji na cykl, persp. wspólna (PLN)		max		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badania kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Obwieszczenie MZ, Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>
Koszt opieki paliatywnej (PLN)		min		Uwzględnienie wartości minimalnych oraz maksymalnych wedle wskazań ekspertów klinicznych	<i>Badanie kwestionariuszowe, Zarządzenie opieka paliatywna, Informator o umowach NFZ</i>
		max			
Koszt działań niepożądanych oraz obniżenia użyteczności	Uwzględniony	alter	Nieuwzględniony	Alternatywne podejście nieuwzględniające działań niepożądanych	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Beusterien 2009, Statystyki NFZ, Nafees 2008, Nafees 2017, Wehler 2017, Stein 2017, Beusterien 2009, NICE TA378, NICE TA490</i>
Koszt opieka psychologiczna, persp. NFZ/wspólna (PLN)	0,00	max	4 232,07	Uwzględnienie wariantu oszacowania dodatkowej opieki psychologicznej dla chorych po progresji według wskazań z <i>Analizy ekonomicznej Erivedge 2015</i>	<i>Analiza ekonomiczna Erivedge 2015</i>

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy, w której testowano alternatywne podejścia, mogące wpływać na wyniki analizy. Scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scen rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariusza
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie sceny są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Krzywa OS (CEM)			Alternatywny dobór funkcji parametrycznych dla krzywej OS dla ramienia cemiplimabu	Dane od Wnioskodawcy
Krzywa OS (CEM)				Dane od Wnioskodawcy
Utrzymywanie się efektu terapeutycznego dla ekstrapolowanej krzywej			Założenie	
Utrzymywanie się efektu terapeutycznego dla ekstrapolowanej krzywej			Założenie	
Krzywa PFS (CEM)			Dane od Wnioskodawcy	
Krzywa PFS (CEM)				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scen rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariusza
Krzywa PFS (CEM)			Alternatywny dobór funkcji parametrycznych dla czasu leczenia	
Krzywa TD (ramię CEM)			Alternatywny dobór krzywych dla czasu leczenia	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Krzywa TD (ramię CEM)				
Krzywa TD (ramię CEM)				
Krzywa TD (ramię CEM)				
Krzywa TD (ramię CEM)				
Metoda oceny skuteczności komparatora			Uwzględnienie alternatywnej definicji grupy chorych odpowiadających według oceny (dodatkowe uwzględnienie chorych ze stabilną chorobą)	<i>Badanie ERIVANCE – Sekulic 2017, Dane od Wnioskodawcy</i>
Metoda oceny skuteczności komparatora			Uwzględnienie alternatywnego źródła danych dla modelowania w ramieniu komparatora na podstawie publikacji	<i>Słowińska 2022</i>
Metoda oceny skuteczności komparatora				
Metoda oceny skuteczności komparatora				
Metoda oceny skuteczności komparatora				
Metoda oceny skuteczności komparatora	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych dla modelowania w ramieniu komparatora na podstawie publikacji	<i>Cowey 2022*</i>		
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	EQ-5D-3L Longworth 2014, Kanada		<i>Longworth 2014, Bansback 2012</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scen rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariusza
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	EQ-5D-3L Longworth 2014, Włochy	Alternatywny dobór metodyki mapowania jakości życia lub uwzględnionej taryfy	Longworth 2014, Scalone 2013
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	EQ-5D-5L Longworth 2014, Kanada (met. cross walked)		Longworth 2014, Xie 2016
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	EQ-5D-5L Hagiwara 2020, Kanada		Hagiwara 2020, Xie 2016
Źródło do oceny jakości życia	EQ-5D-5L Longworth 2014, Portugalia (met. cross walked)	EQ-5D-5L Hagiwara 2020, Portugalia		Hagiwara 2020, Ferreira 2019
Uwzględnienie obniżki użyteczności związanej z wiekiem	Obniżenie użyteczności, założenie multiplikatywne	Stała użyteczność, bez korekty dla populacji generalnej	Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności względem	Założenie
Uwzględnienie obniżki użyteczności związanej z wiekiem	Obniżenie użyteczności, założenie multiplikatywne	Różnica pomiędzy populacją generalną a PFS	Alternatywna metoda szacowania obniżenia użyteczności względem populacji generalnej	Założenie
Źródło do jakości życia w populacji generalnej	Golicki 2021	Ara i Brazier 2011	Testowanie alternatywnych źródeł użyteczności dla populacji generalnej	Ara i Brazier 2011
	Golicki 2021	Młynczak 2021		Młynczak 2021
Nieuwzględnienie występowania działań niepożądanych	Uwzględnienie występowania działań niepożądanych	Nieuwzględnienie występowania działań niepożądanych	Testowanie alternatywnego podejścia nieuwzględniającego szacowania dodatkowego kosztu leczenia oraz obniżek użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych	Założenie

* W arkuszu kalkulacyjnym zapisywane jako McKesson data (2L non-initiators n=15) lub Golozar 2021 (2L non-initiators n=15)

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS. Przy czym należy zaznaczyć, że ze względu na proponowany przez Wnioskodawcę RSS, wariant bez uwzględnienia RSS jest bardzo mało prawdopodobny.

Tabela 49.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Koszty różniące (PLN)		
Całkowity koszt terapii		
Całkowity koszt produktu LIBTAYO®		
Całkowity koszt leków		
Całkowity koszt przepisania i podania leków		
Całkowity koszt monitorowania w okresie przed progresją*		

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Całkowity koszt leczenia po progresji		
Całkowity koszt leczenia paliatywnego		
Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych		

Tabela 50.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Koszty różniące (PLN)		
Całkowity koszt terapii		
Całkowity koszt produktu LIBTAYO®		
Całkowity koszt leków		
Całkowity koszt przepisania i podania leków		
Całkowity koszt monitorowania w okresie przed progresją*		
Całkowity koszt leczenia po progresji		
Całkowity koszt leczenia paliatywnego		
Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych		

Tabela 51.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Koszty różniące (PLN)		
Całkowity koszt terapii		
Całkowity koszt produktu LIBTAYO®		
Całkowity koszt leków		
Całkowity koszt przepisania i podania leków		
Całkowity koszt monitorowania w okresie przed progresją*		
Całkowity koszt leczenia po progresji		
Całkowity koszt leczenia paliatywnego		
Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych		

Tabela 52.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Koszty różniące (PLN)		
Całkowity koszt terapii		

Kategoria wynikowa	CEM	BAT
Całkowity koszt produktu LIBTAYO®		
Całkowity koszt leków		
Całkowity koszt przepisania i podania leków		
Całkowity koszt monitorowania w okresie przed progresją*		
Całkowity koszt leczenia po progresji		
Całkowity koszt leczenia paliatywnego		
Całkowity koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych		

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY, LY, współczynnika kosztów-użyteczności, współczynnika kosztów-efektywności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	
Inkrementalny wynik zdrowotny	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
Inkrementalne lata życia	
Inkrementalna całkowita wartość LY	■
Koszty inkrementalne (PLN)	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
ICUR (PLN/QALY)	
ICUR	■
ICER (PLN/LYG)	
ICER	■
Cena progowa leku LIBTAYO® (PLN)	
Progowa CZN	■

Tabela 54.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	
Inkrementalny wynik zdrowotny	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
Inkrementalne lata życia	
Inkrementalna całkowita wartość LY	■
Koszty inkrementalne (PLN)	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
ICUR (PLN/QALY)	
ICUR	■
ICER (PLN/LYG)	
ICER	■
Cena progowa leku LIBTAYO® (PLN)	
Progowa CZN	■

Tabela 55.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	
Inkrementalny wynik zdrowotny	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
Inkrementalne lata życia	
Inkrementalna całkowita wartość LY	■
Koszty inkrementalne (PLN)	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
ICUR (PLN/QALY)	
ICUR	■
ICER (PLN/LYG)	
ICER	■
Cena progowa leku LIBTAYO® (PLN)	
Progowa CZN	■

Tabela 56.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	
Inkrementalny wynik zdrowotny	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
Inkrementalne lata życia	
Inkrementalna całkowita wartość LY	■
Koszty inkrementalne (PLN)	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
ICUR (PLN/QALY)	
ICUR	■
ICER (PLN/LYG)	
ICER	■
Cena progowa leku LIBTAYO® (PLN)	
Progowa CZN	■

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY) oraz QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie

alternatywnych sceny dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem stóp dyskonta⁸. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych sceny dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

⁸przyjęto, że zmiana tego parametru ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 57.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

Parametr	CEM – wynik podstawowy	CEM – wynik min	CEM – wynik max	BAT – wynik podstawowy	BAT – wynik min	BAT – wynik max
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Wersja z RSS perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Wersja bez RSS perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Wersja z RSS perspektywa wspólna						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Wersja bez RSS perspektywa płatnika wspólna						
Całkowity koszt różniący (PLN)						

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów.

Terapia z wykorzystaniem cemiplimabu jest jedyną aktywną, dostępną, zarejestrowaną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry po niepowodzeniu leczenia HHI. W związku z powyższym nie ma możliwości przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym cemiplimab zostałby porównany z inną, aktywną terapią. Z kolei prowadzenie badania w rozpatrywanym wskazaniu, gdzie w ramieniu komparatora chorzy stosowali wyłącznie leczenia objawowe/placebo/brak aktywnej terapii byłoby wysoce nieetyczne.

Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Należy jednak zaznaczyć, że ceny wynikające z porównania współczynników CUR zostały uwzględnione jedynie ze względów formalnych i nie powinny być interpretowalne w zakresie klinicznie uzasadnionych cen progowych dla leku *LIBTAYO*®. W niniejszym modelowaniu udowodniono wyższą skuteczność cemiplimabu w porównaniu z BAT, wykorzystując analizę kosztów-użyteczności. Wybór podstawowej analizy determinuje słuszność interpretacji ceny progowej odnoszącej się do proggu opłacalności. Ponadto, jak wskazano powyżej, terapia z wykorzystaniem cemiplimabu jest jedyną, dostępną, zarejestrowaną opcją aktywnego leczenia dla chorych, analiza ceny oszacowanej na podstawie art. 13, nie powinna więc stanowić podstawy wnioskowania refundacyjnego.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58.
Wyniki analizy CUR – wersja z RSS

Parametr	CEM	BAT
Perspektywa płatnika publicznego		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt leku LIBTAYO® (PLN)		
QALY		
CUR		
Cena opakowania leku LIBTAYO® zgodna z art. 13 (PLN)		
Perspektywa wspólna		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt leku LIBTAYO® (PLN)		
QALY		
CUR (PLN/QALY)		
Cena opakowania leku LIBTAYO® wynikająca z art. 13 (PLN)		

Tabela 59.
Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS

Parametr	CEM	BAT
Perspektywa płatnika publicznego		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt leku LIBTAYO® (PLN)		
QALY		
CUR (PLN/QALY)		
Cena opakowania leku LIBTAYO® zgodna z art. 13 (PLN)		
Perspektywa wspólna		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt leku LIBTAYO® (PLN)		
QALY		
CUR (PLN/QALY)		
Cena opakowania leku LIBTAYO® wynikająca z art. 13 (PLN)		

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza sceny).

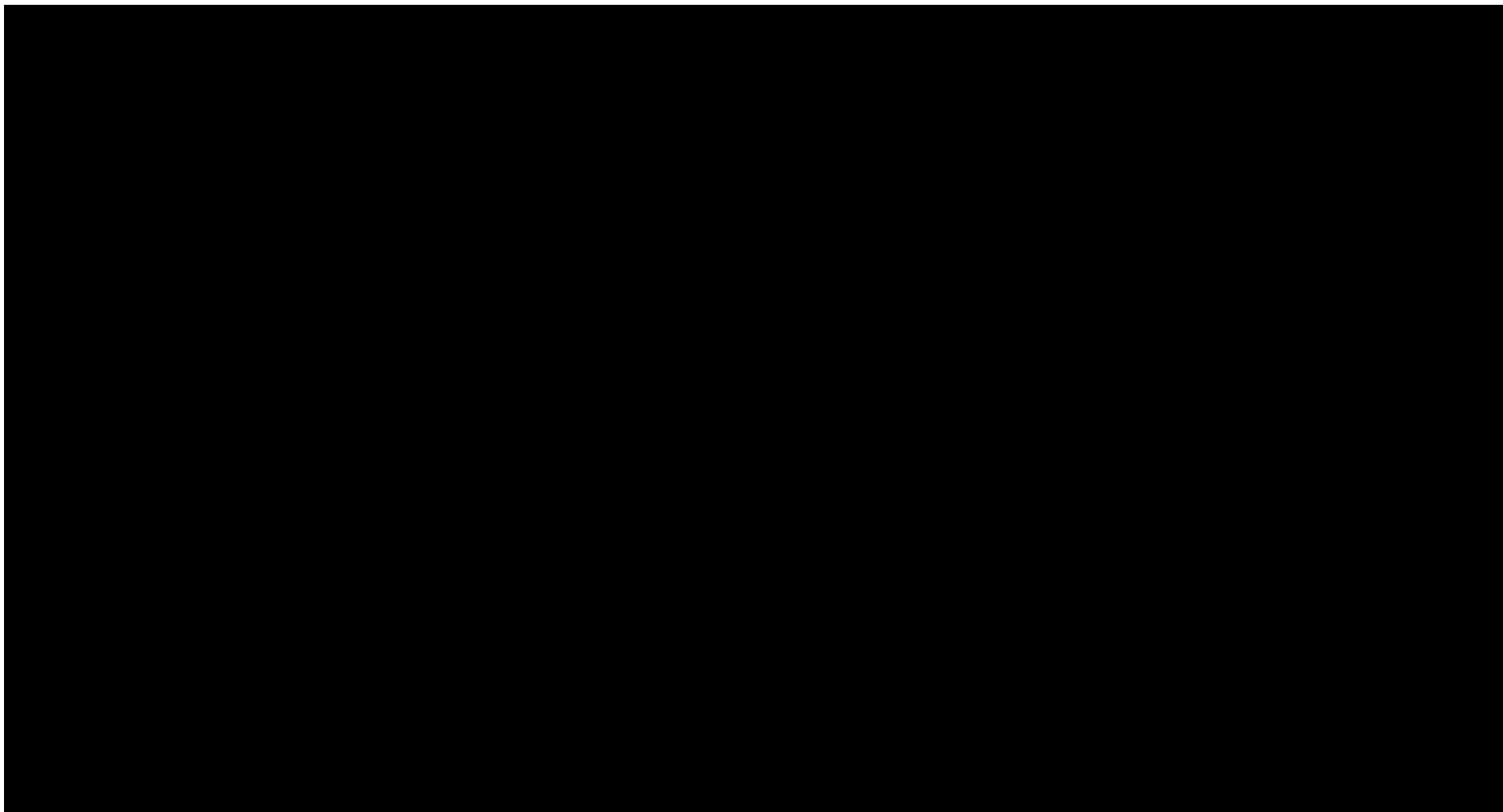
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

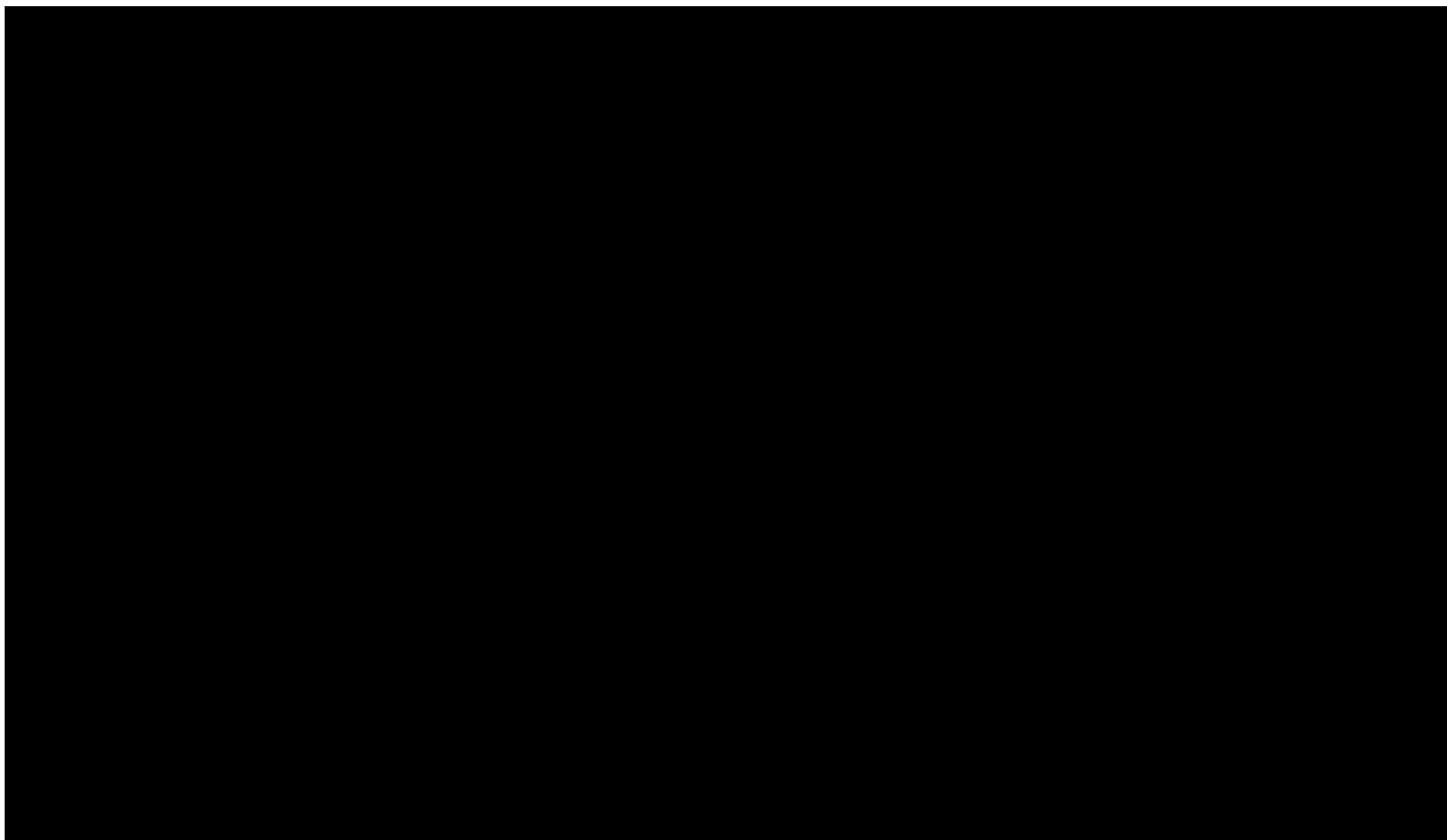
11.1. Wyniki analizy wrażliwości

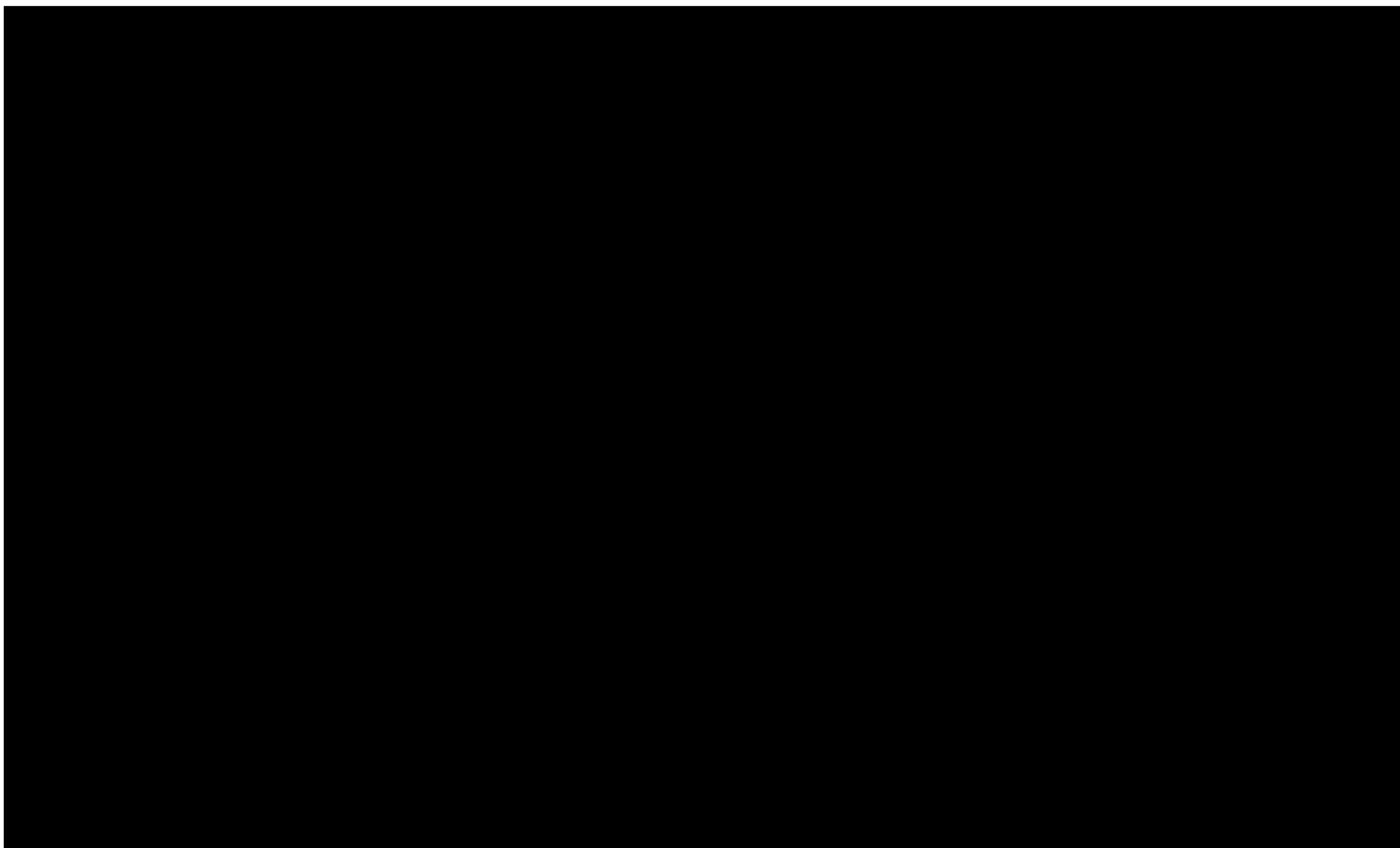
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

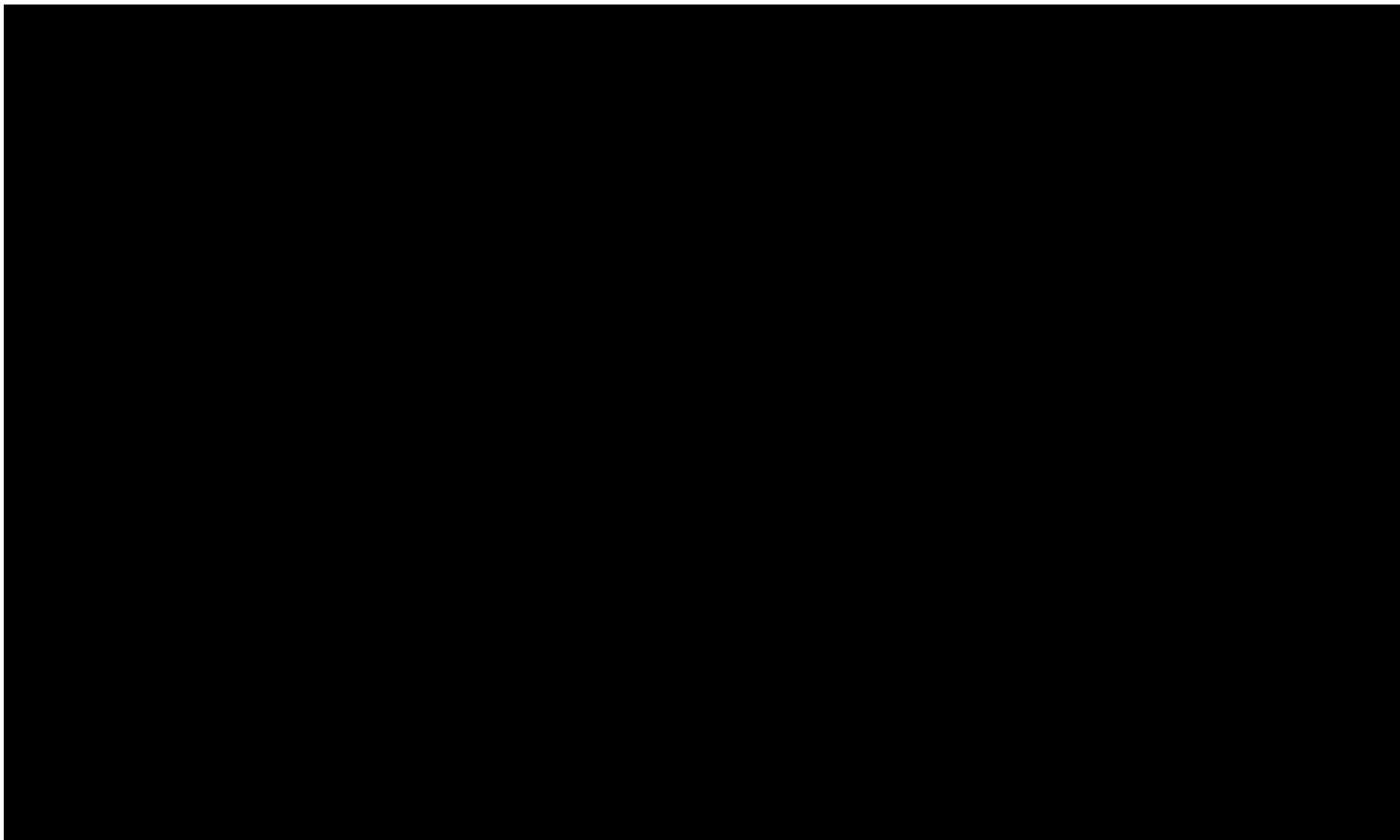
Tabela 60.

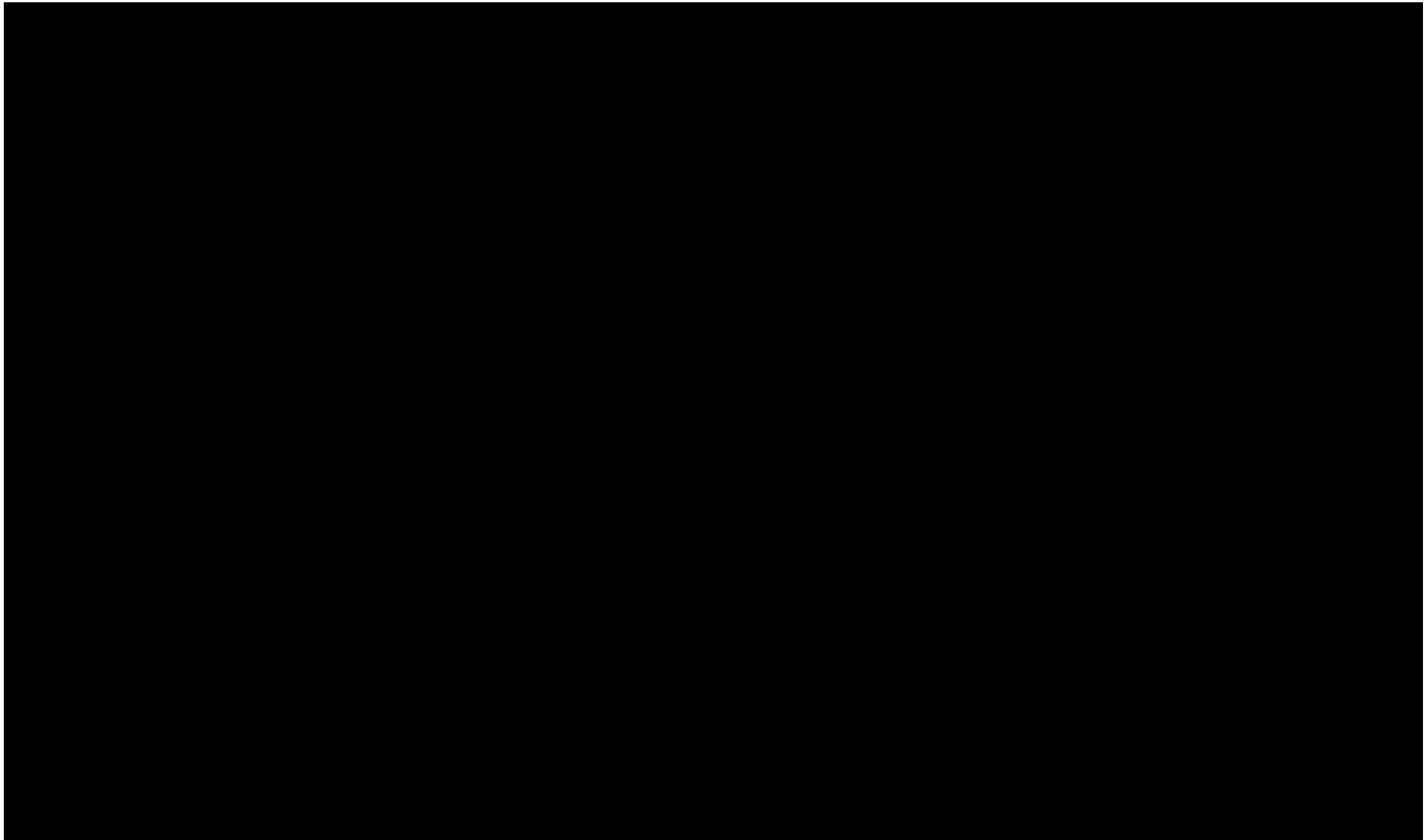
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego











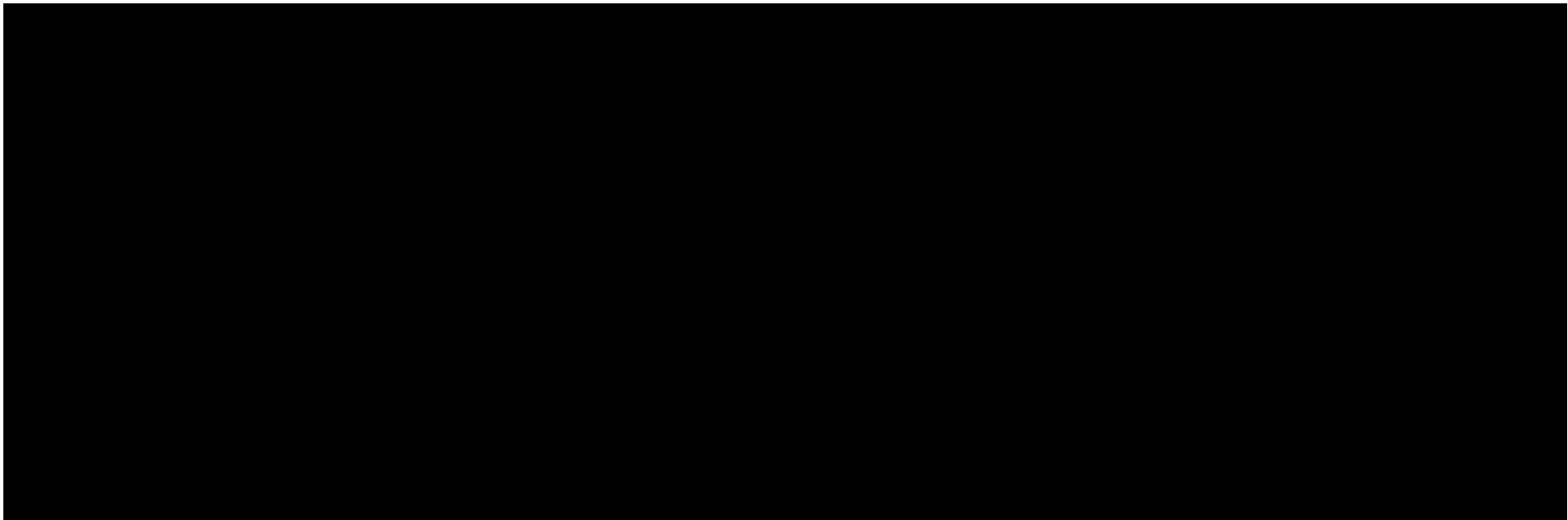
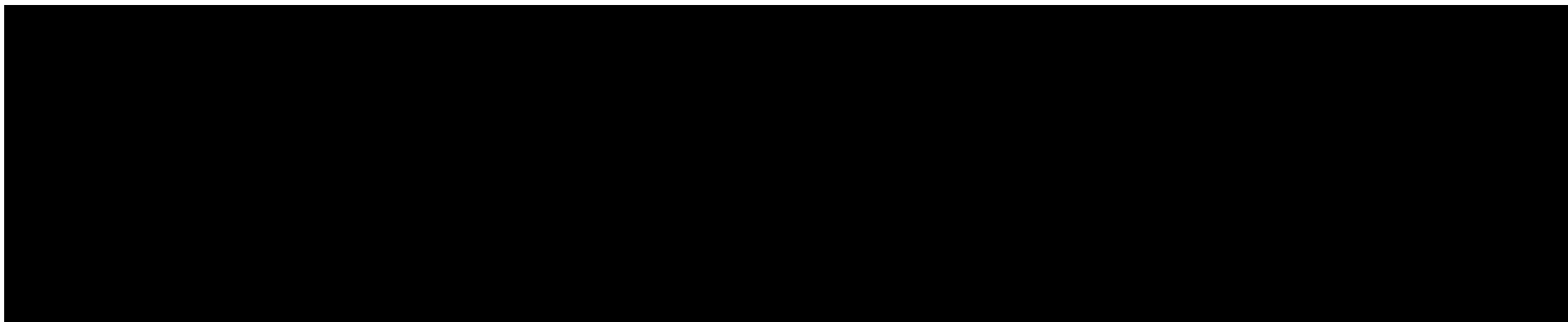
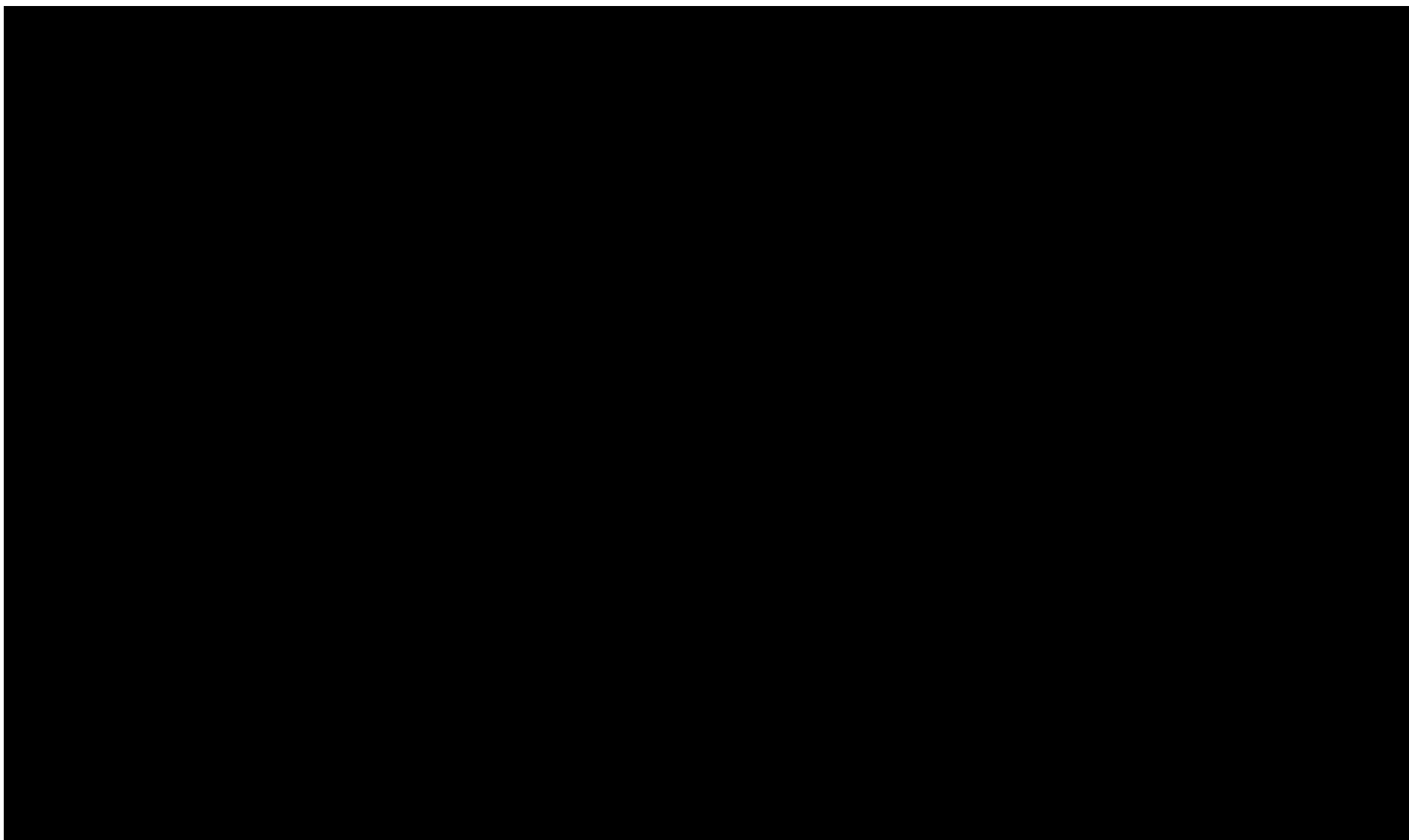
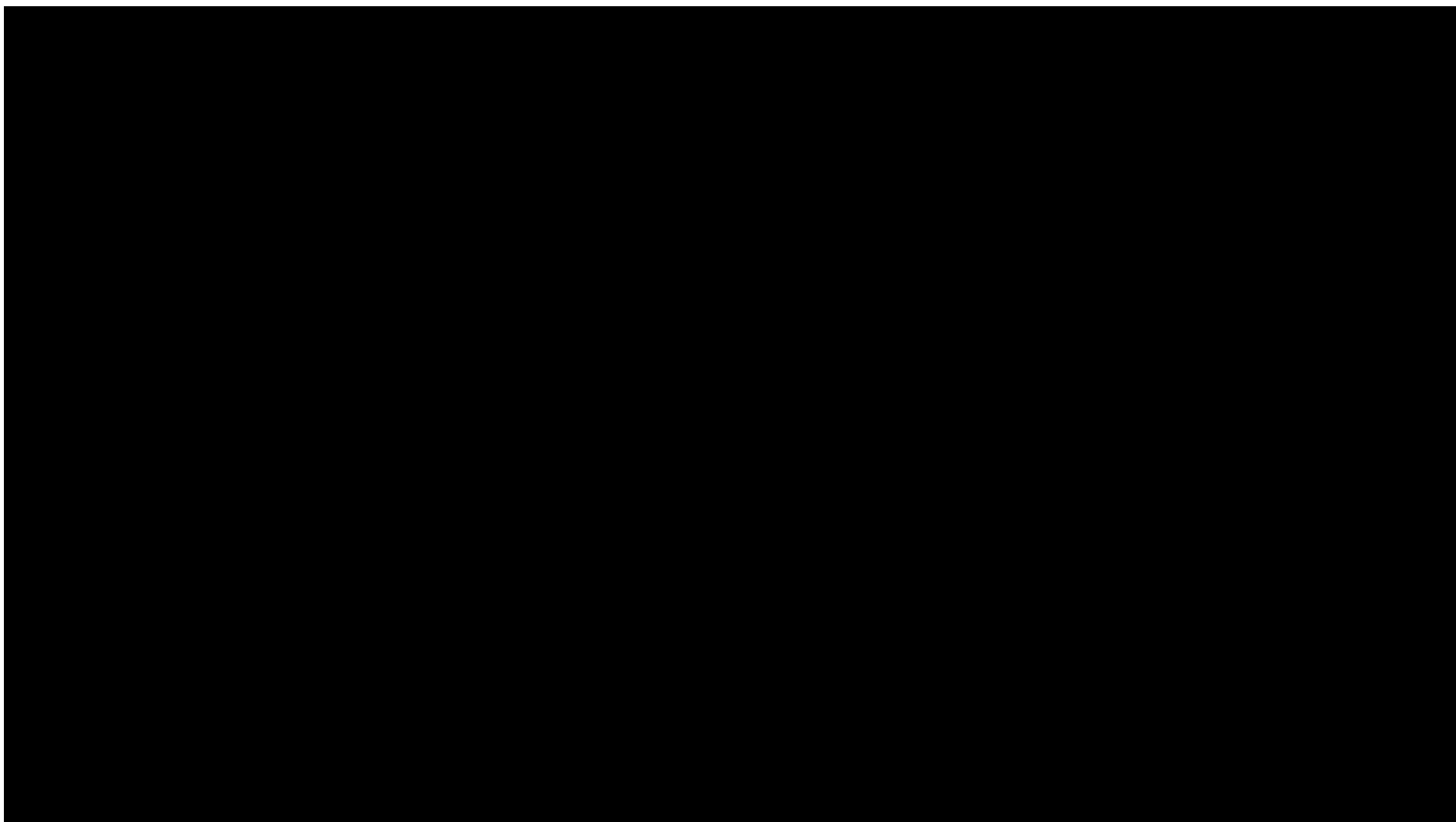
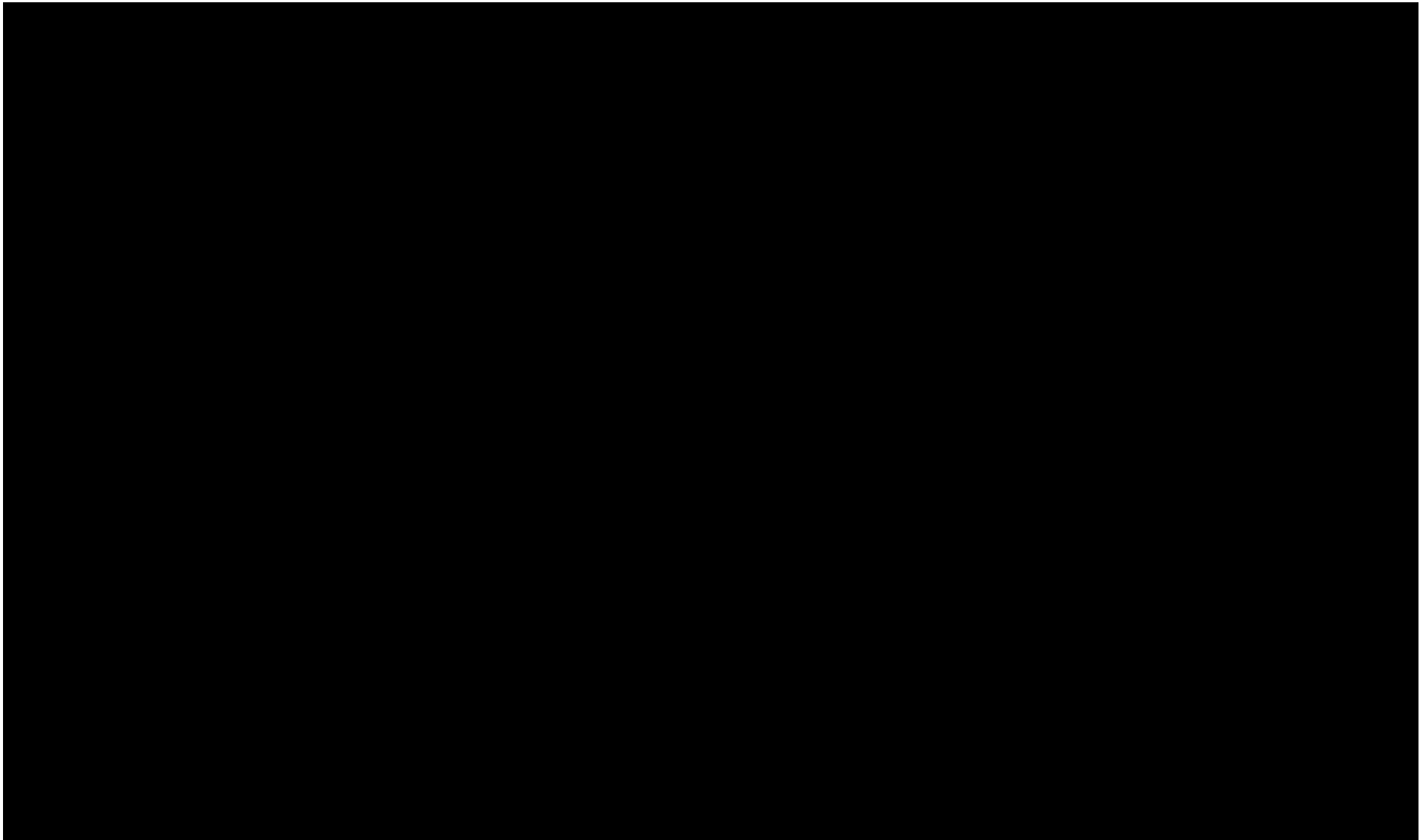


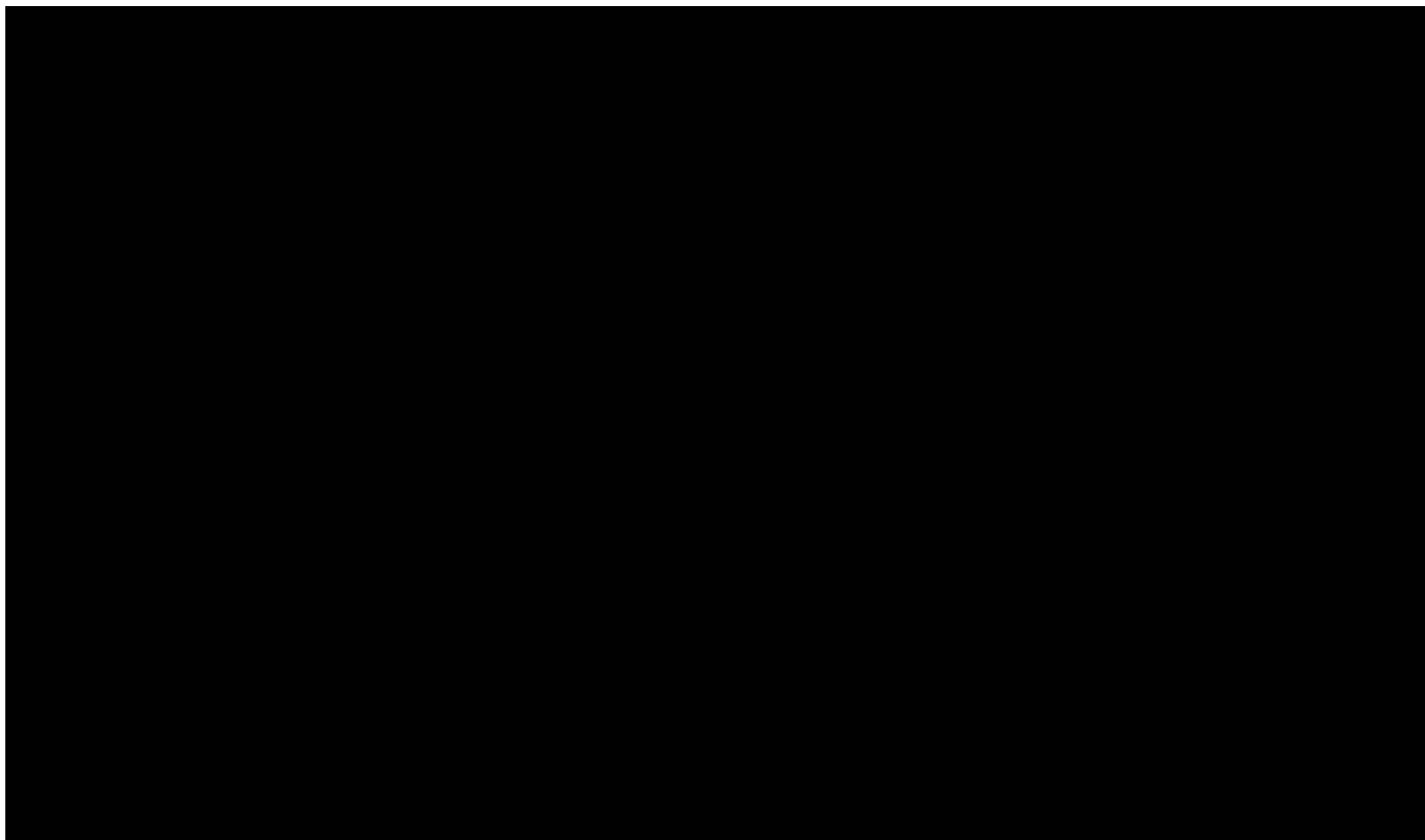
Tabela 61.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

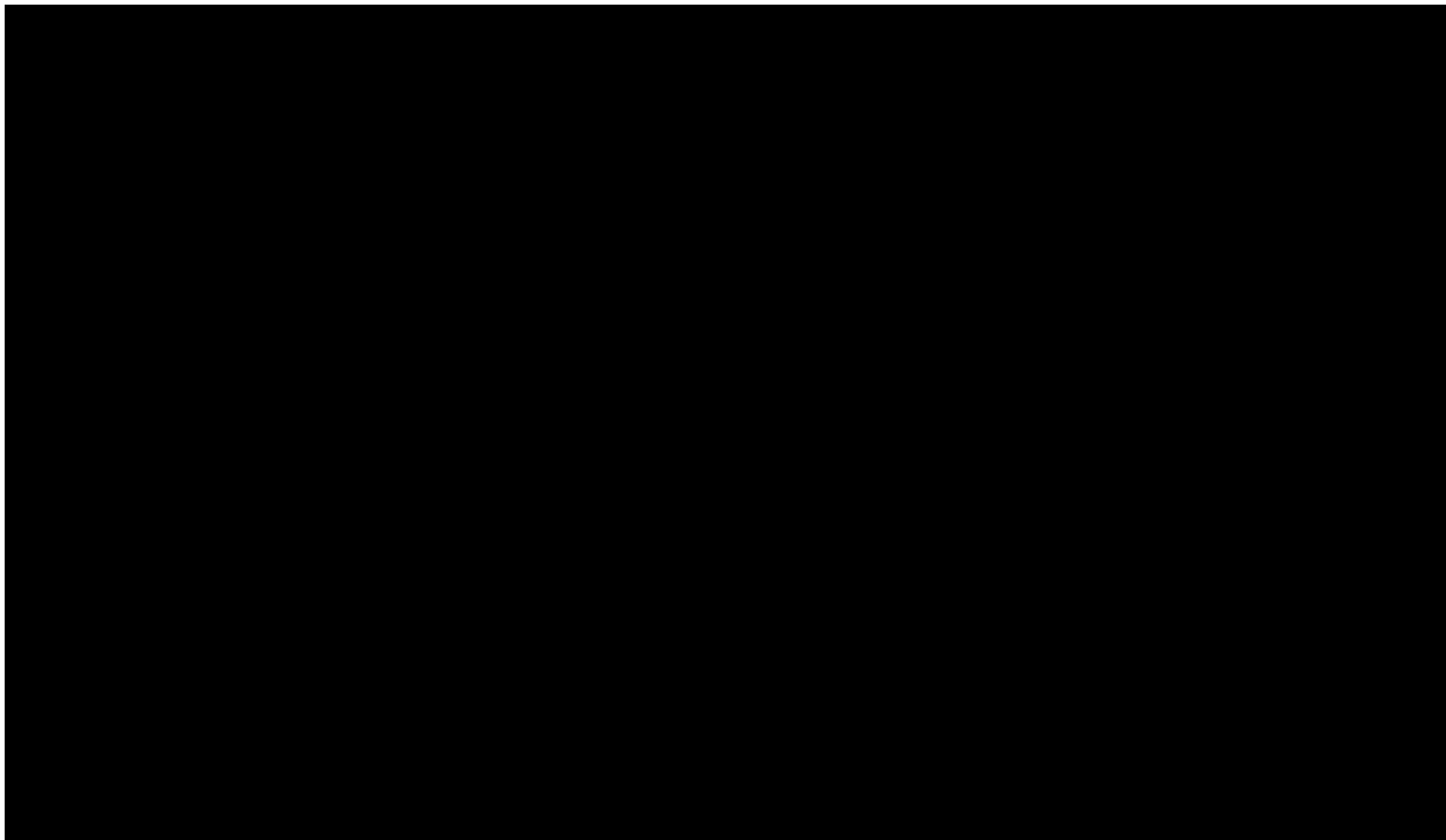












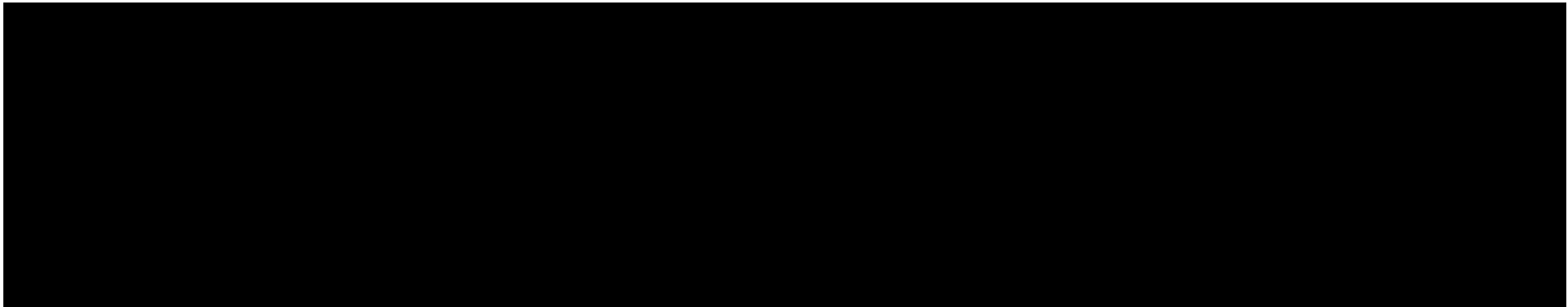
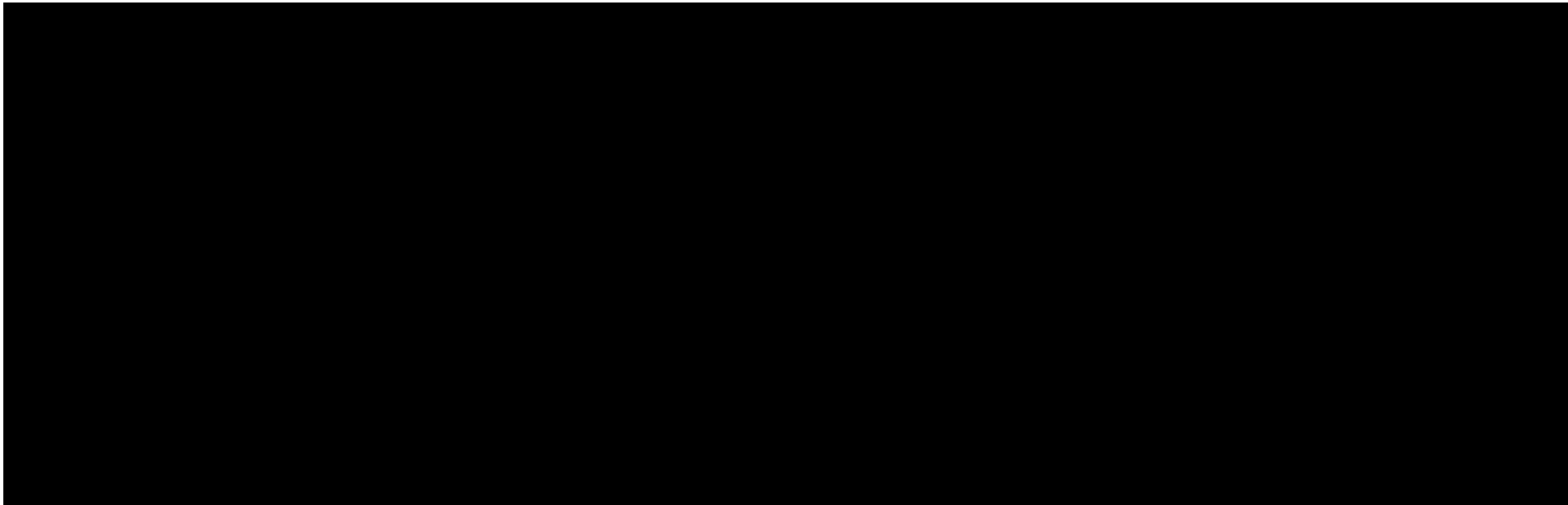
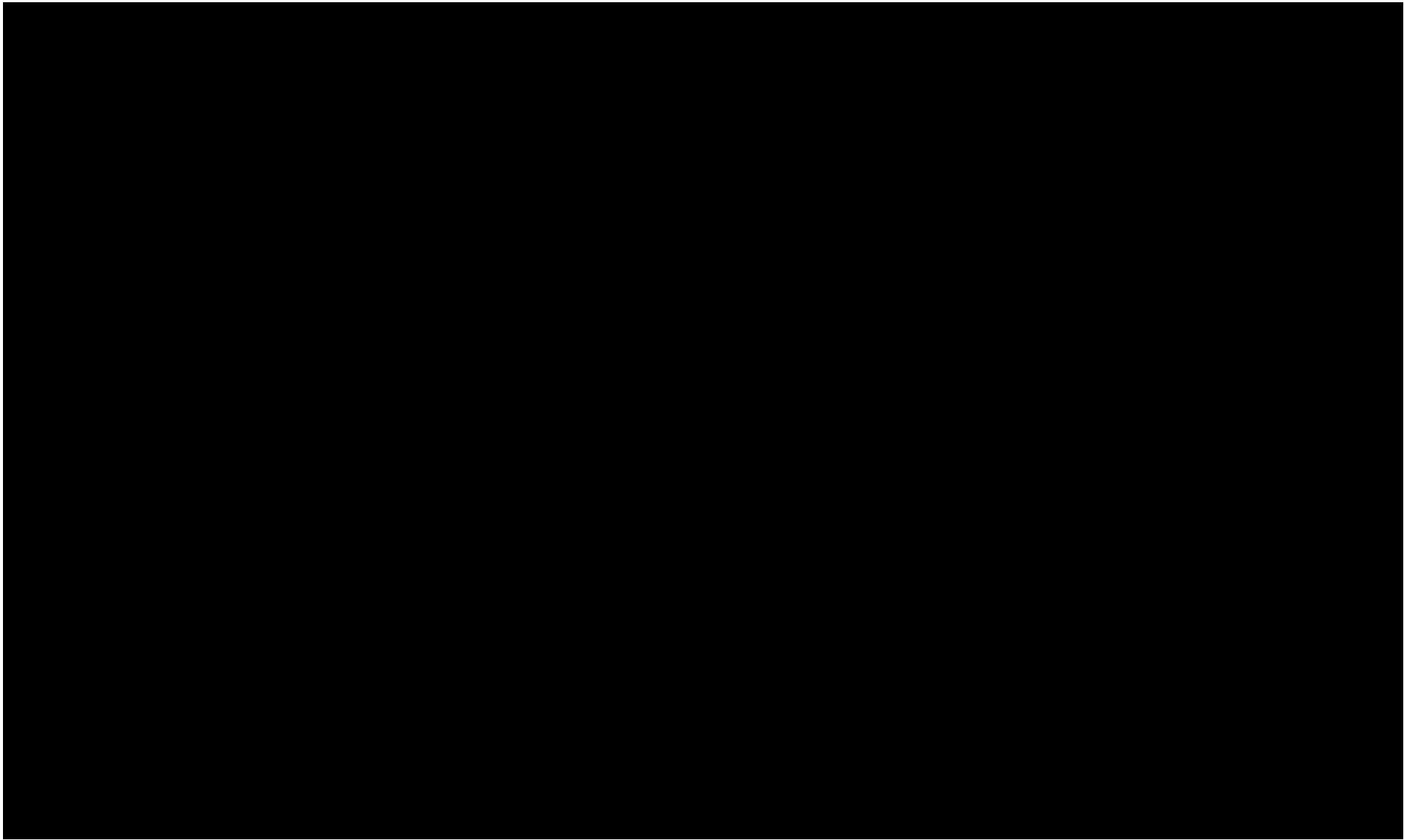
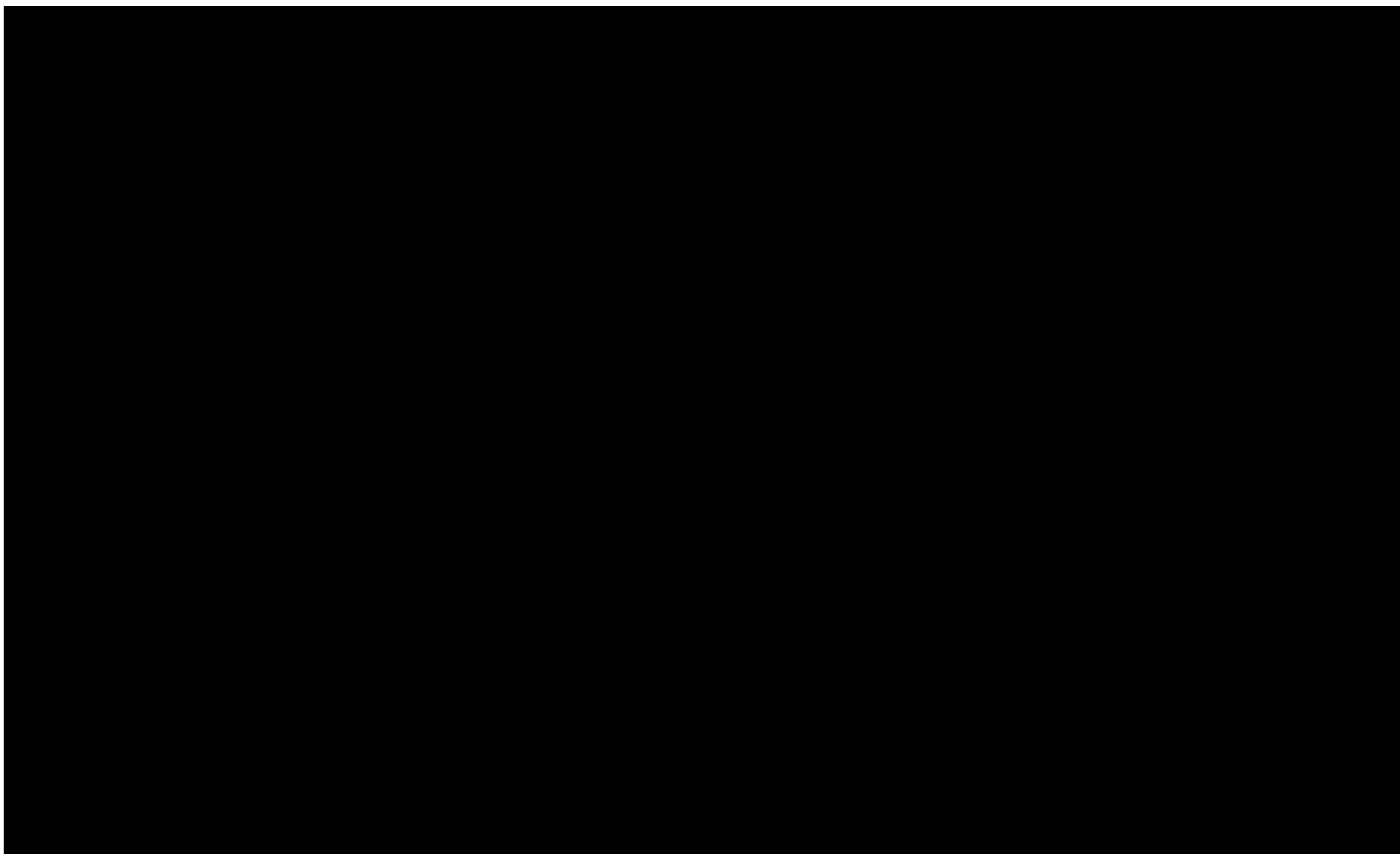


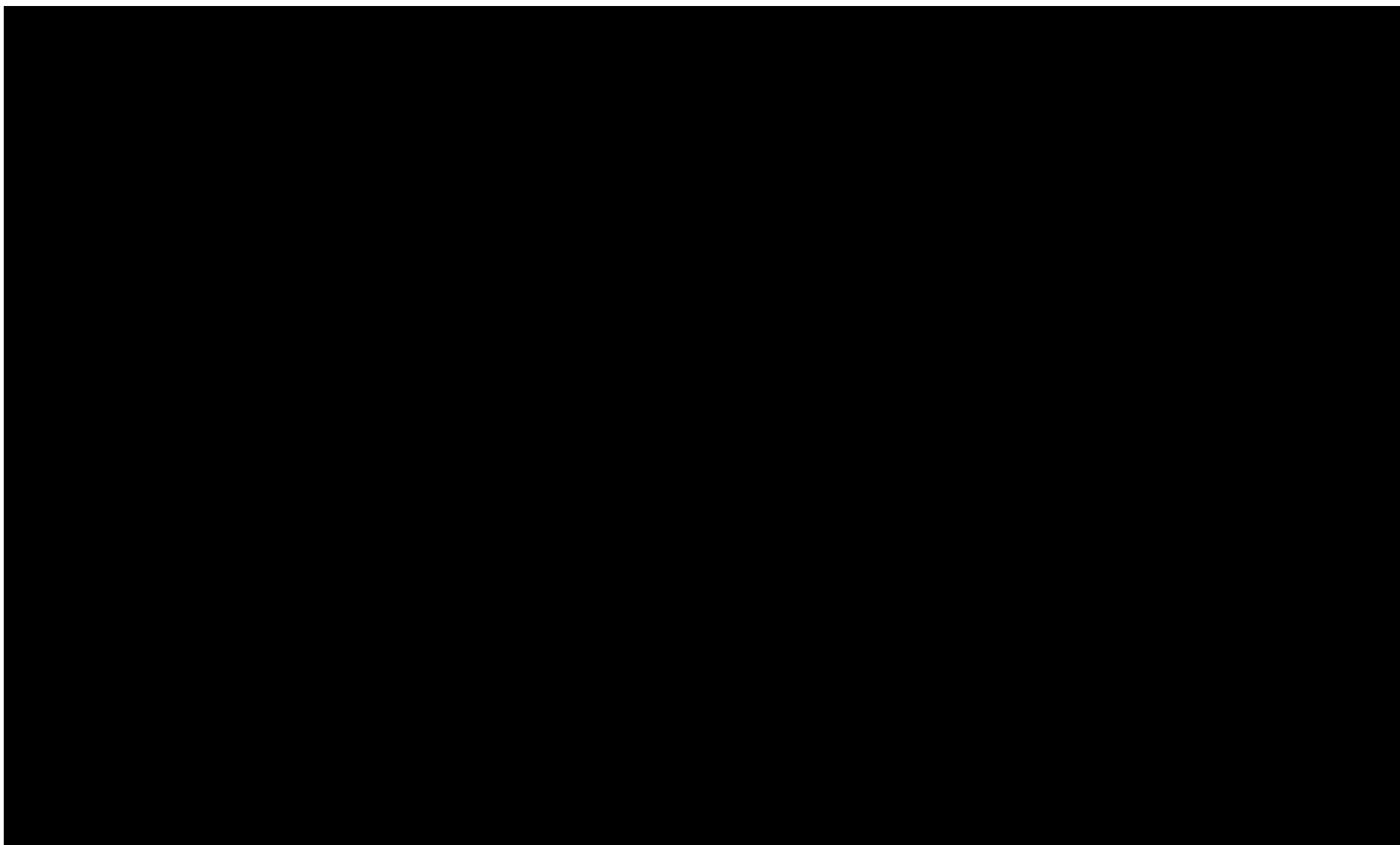
Tabela 62.

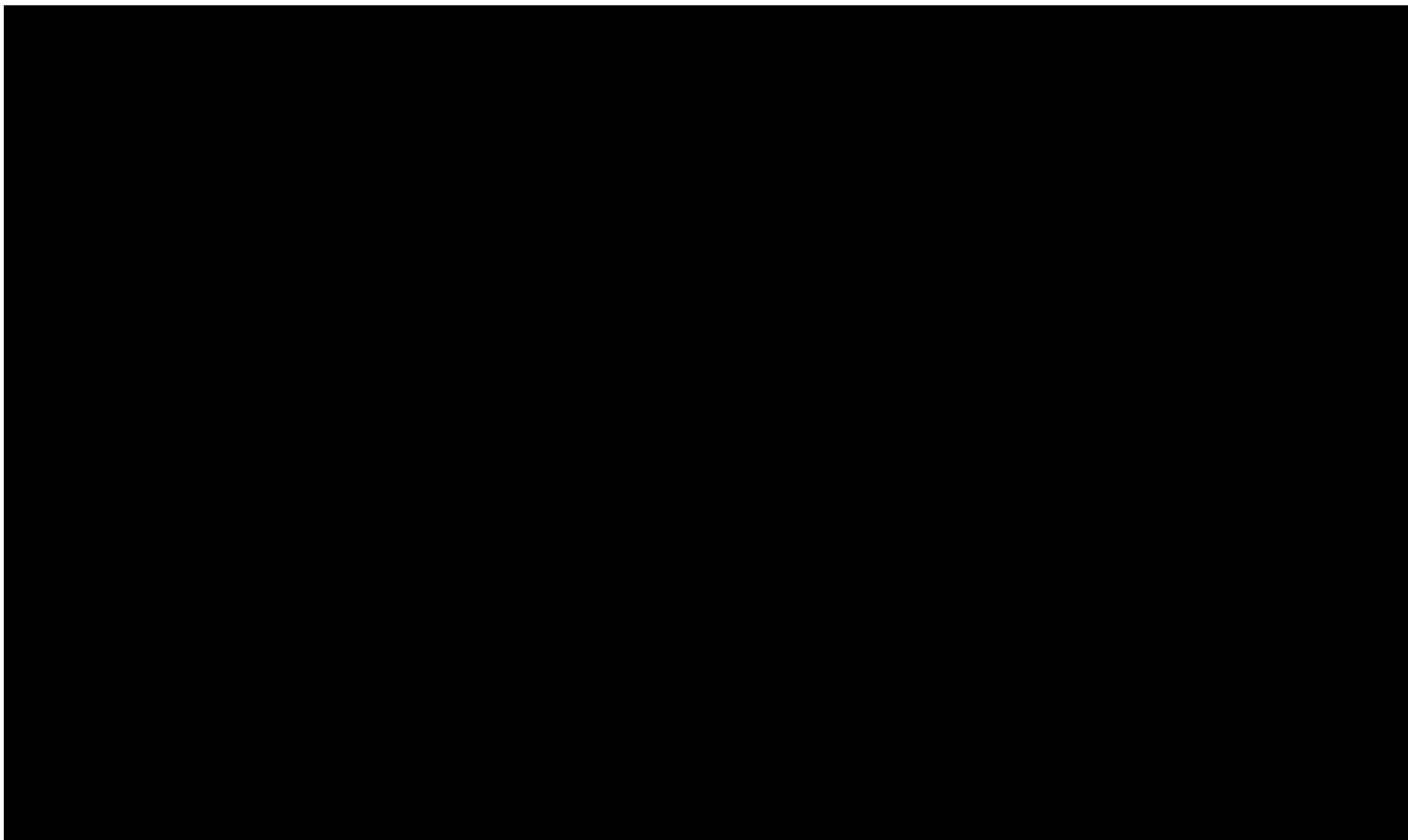
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej











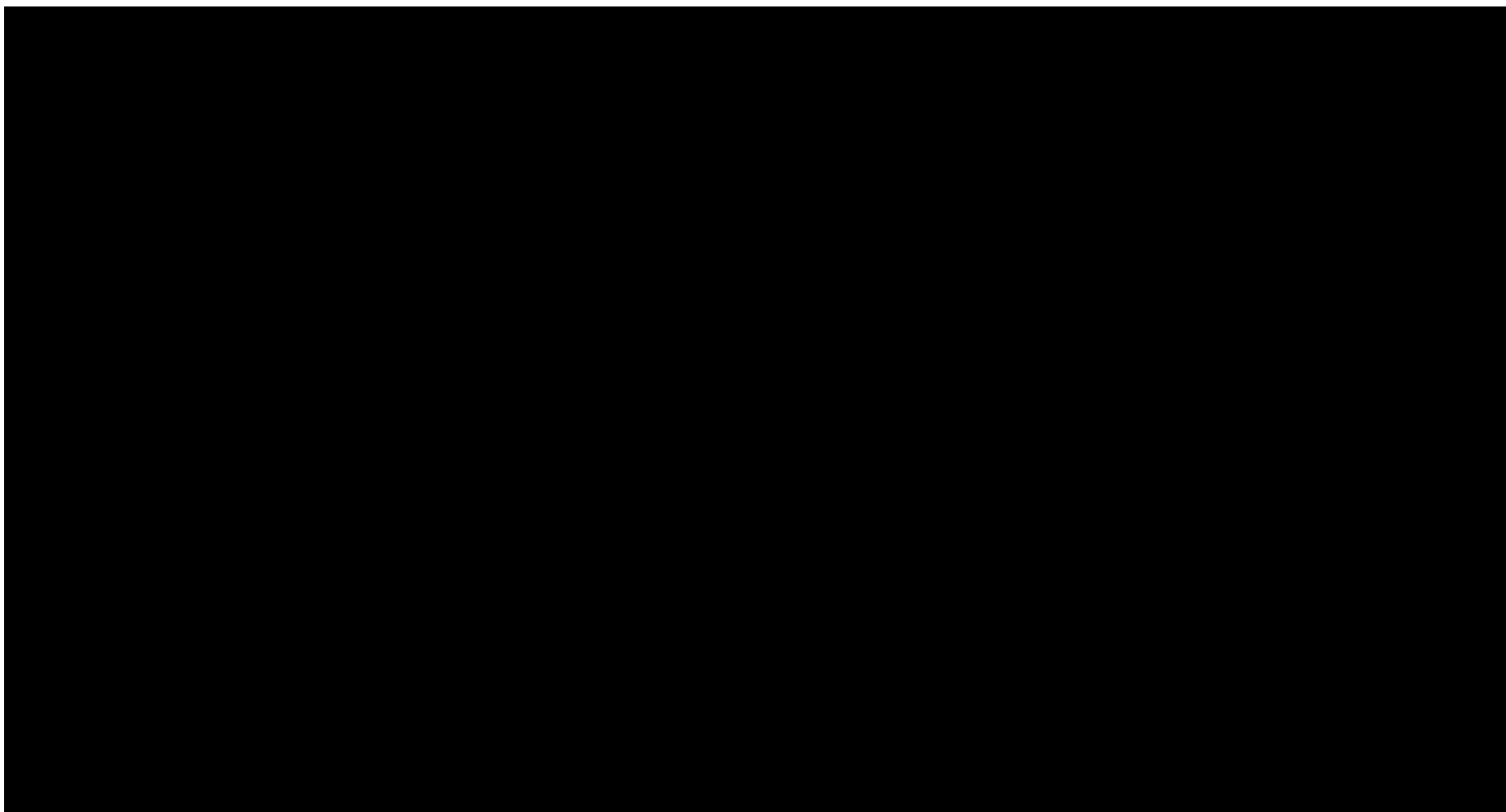
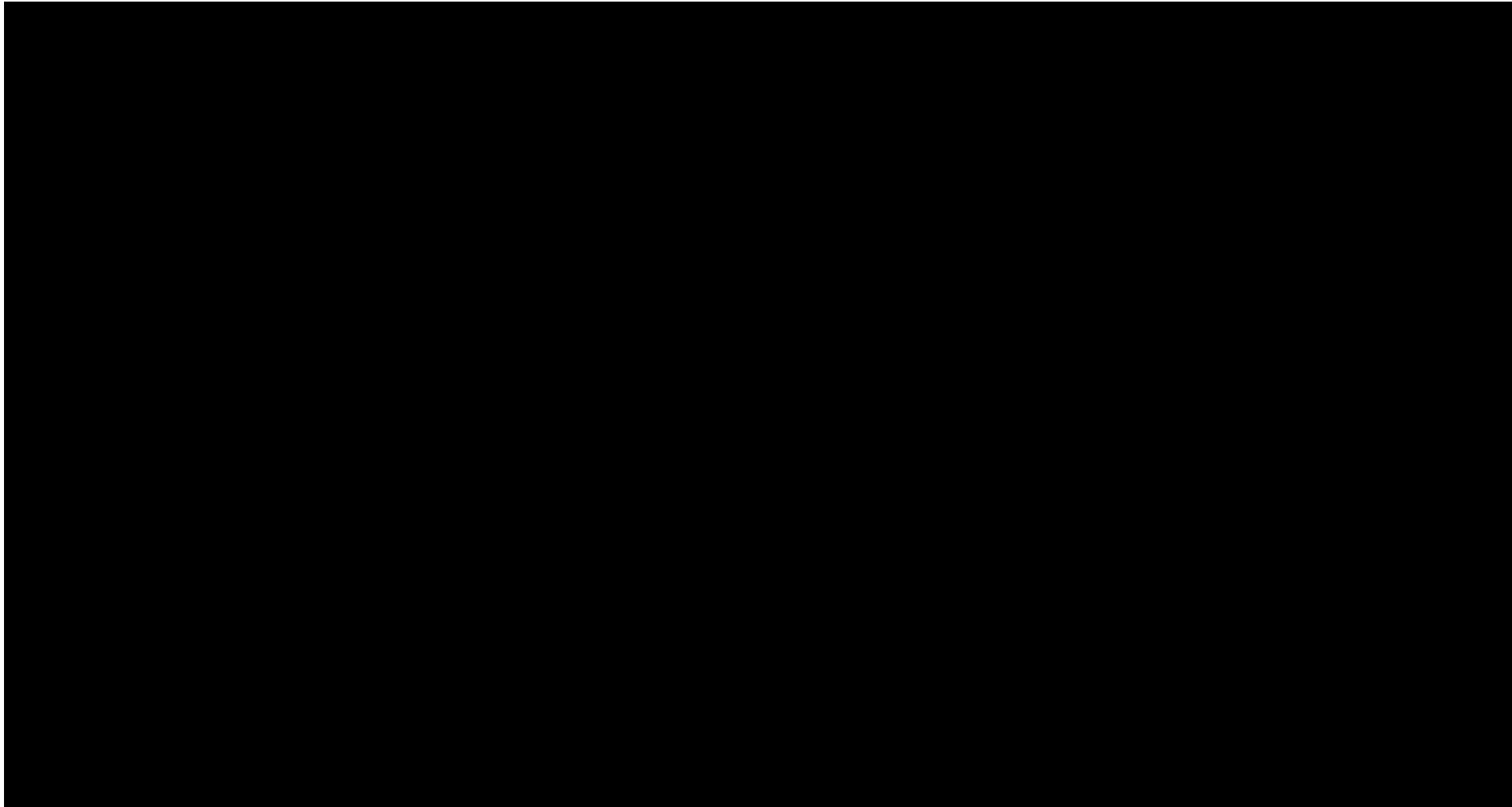
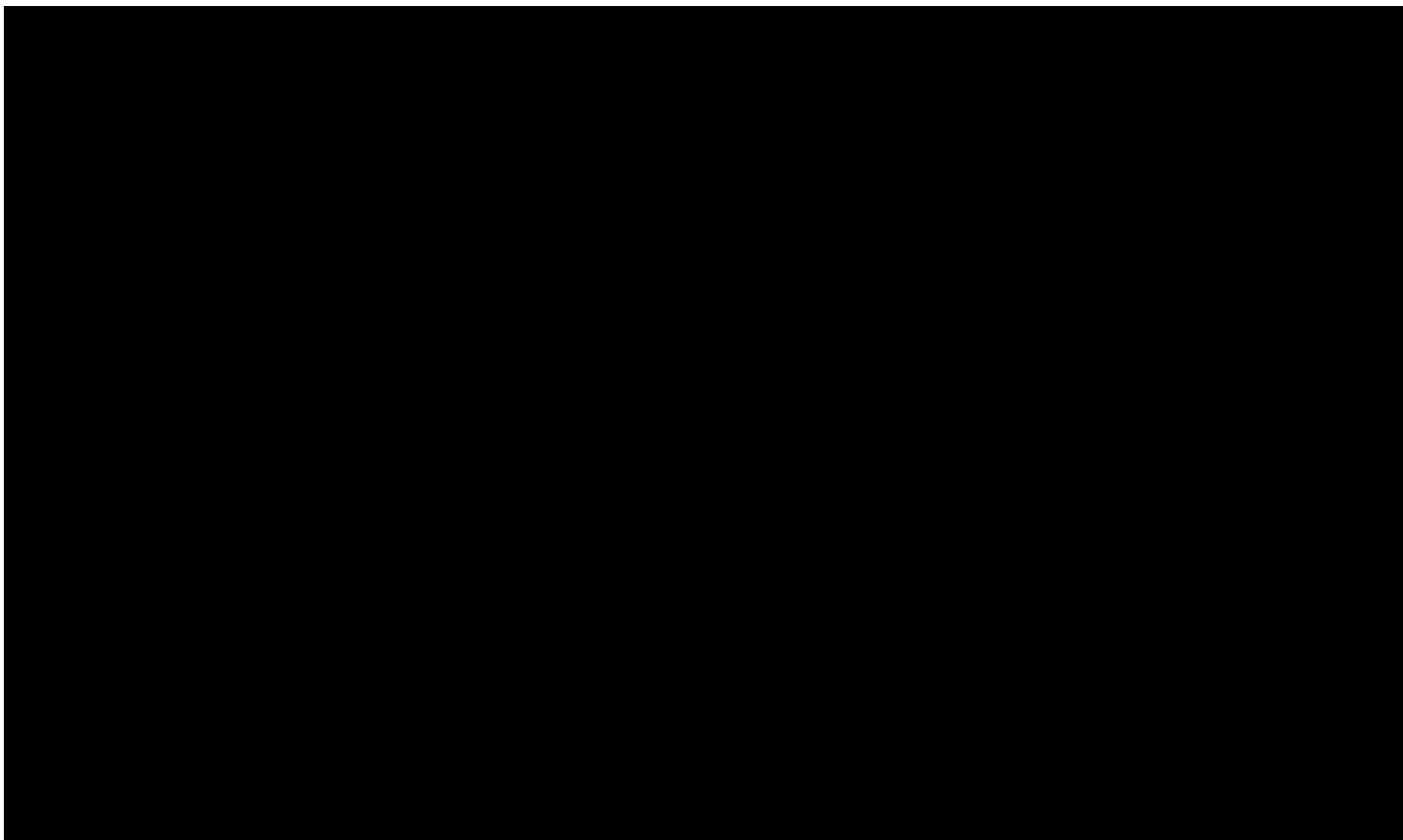
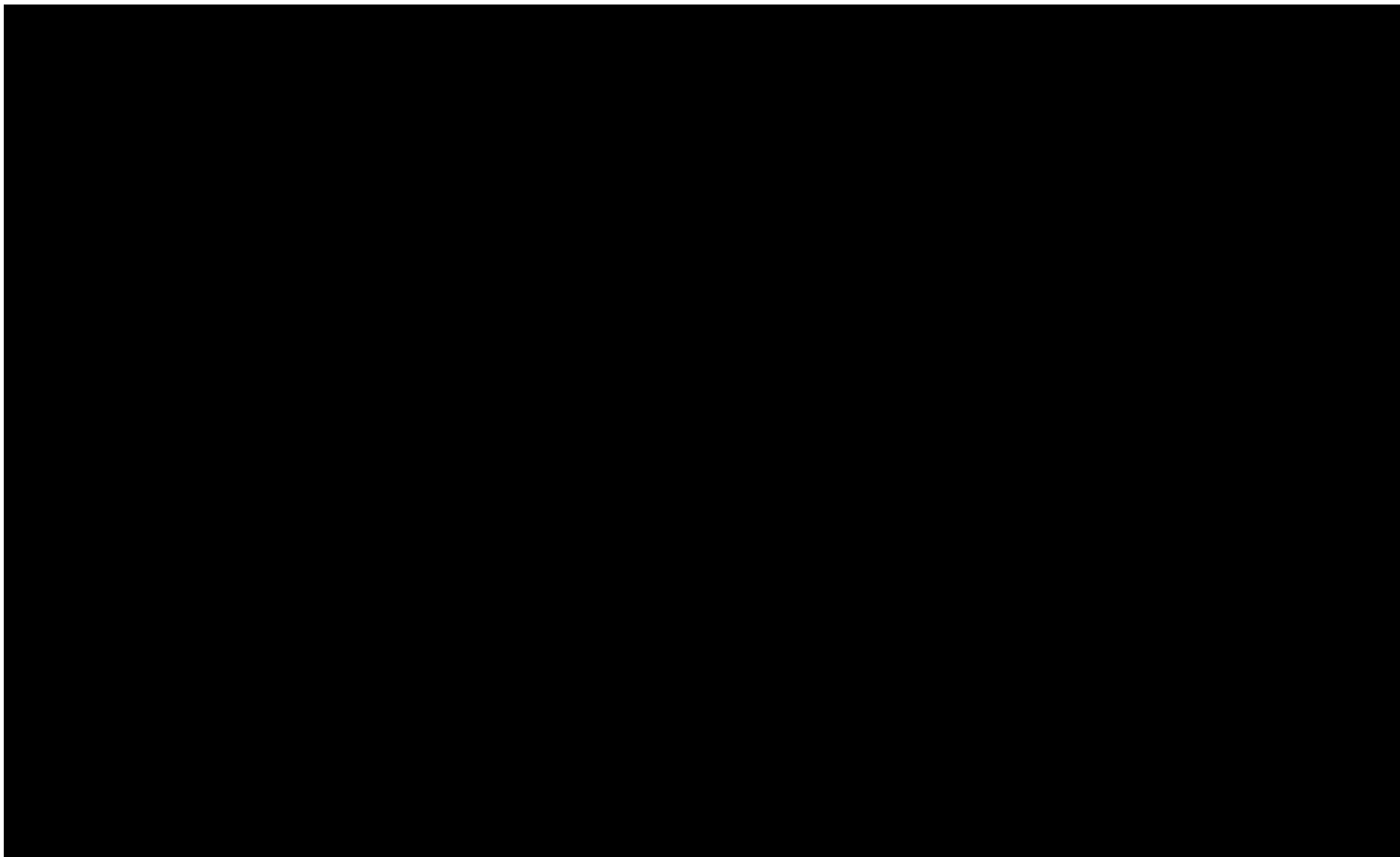


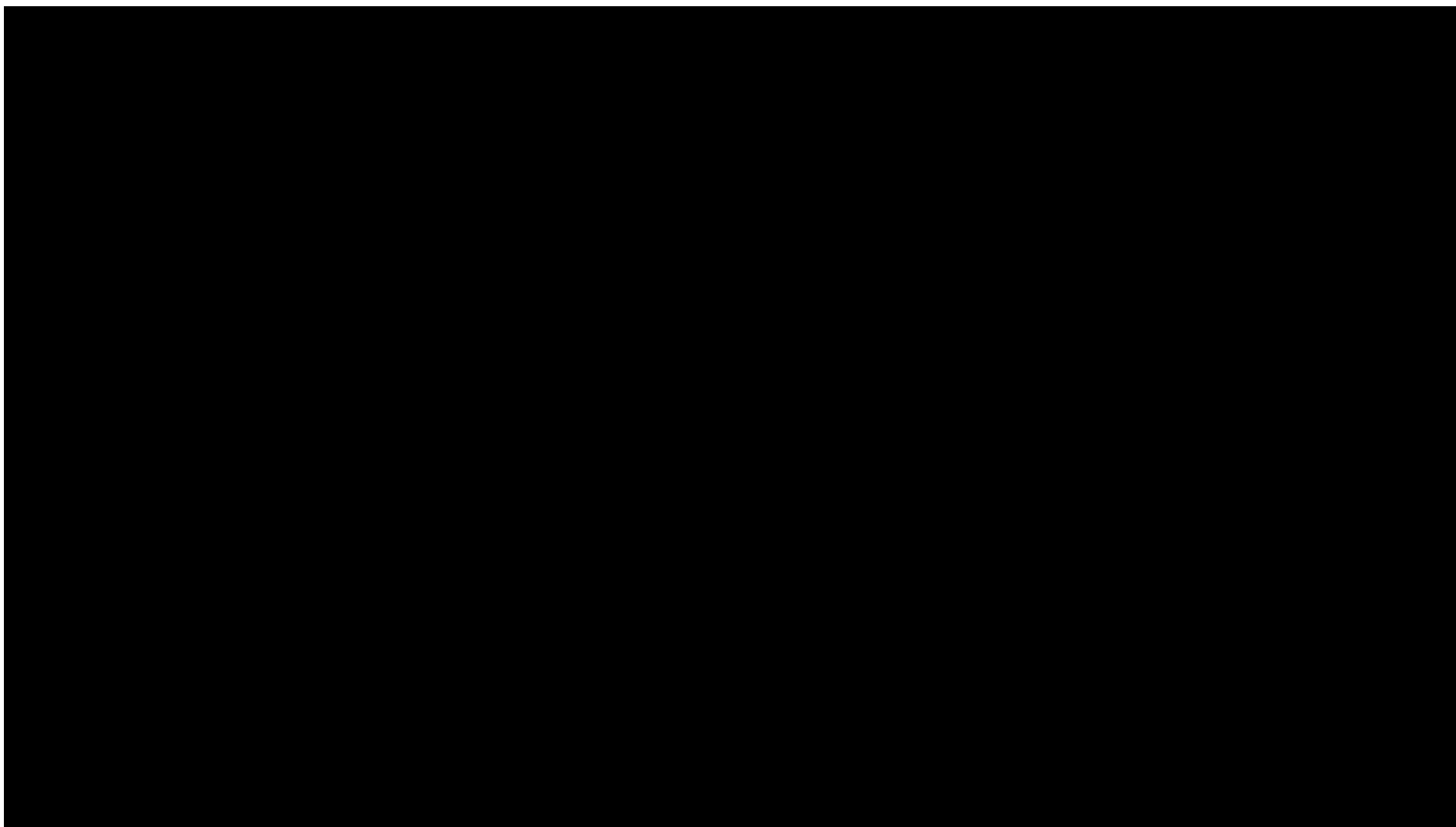
Tabela 63.

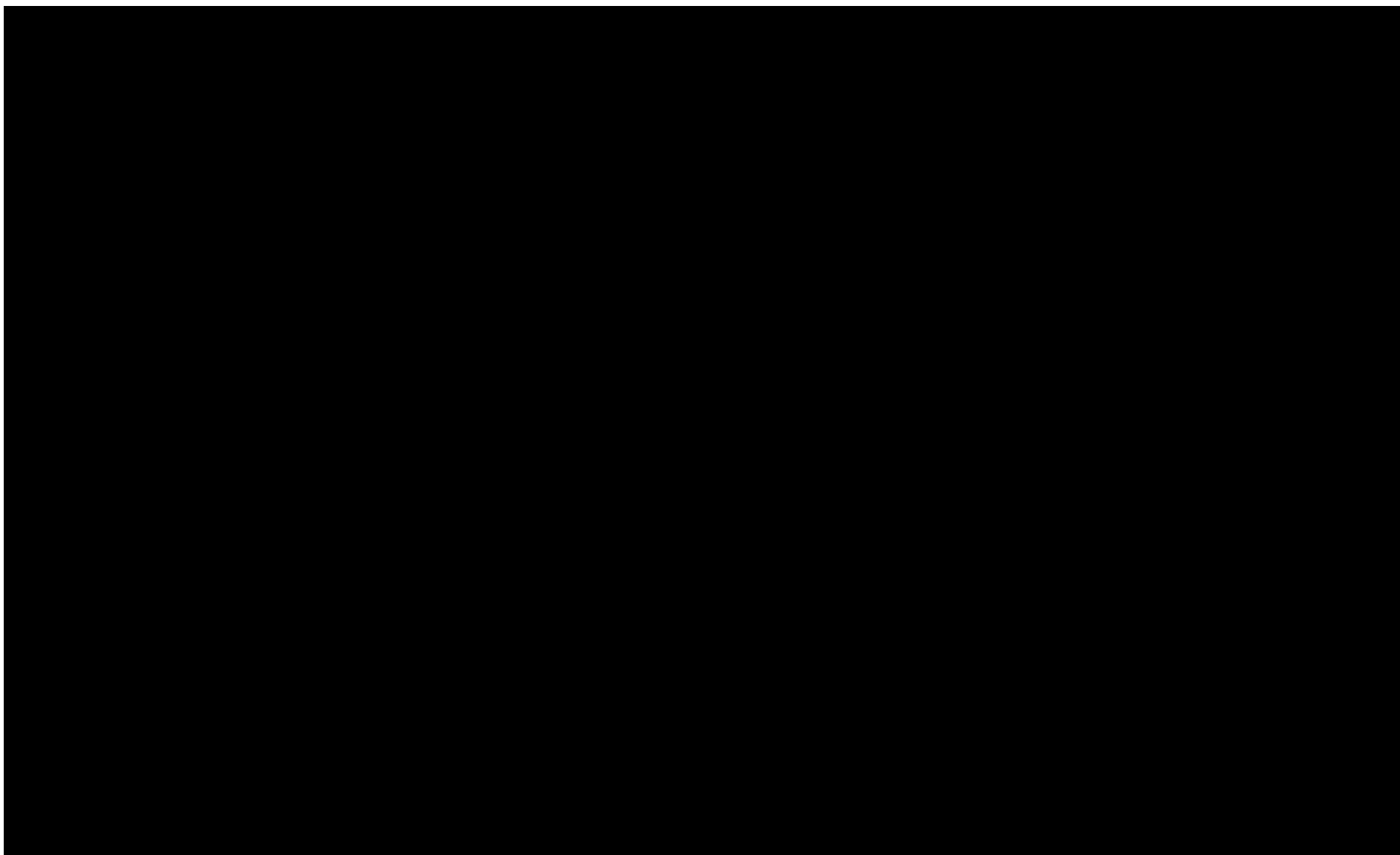
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scenariusze analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

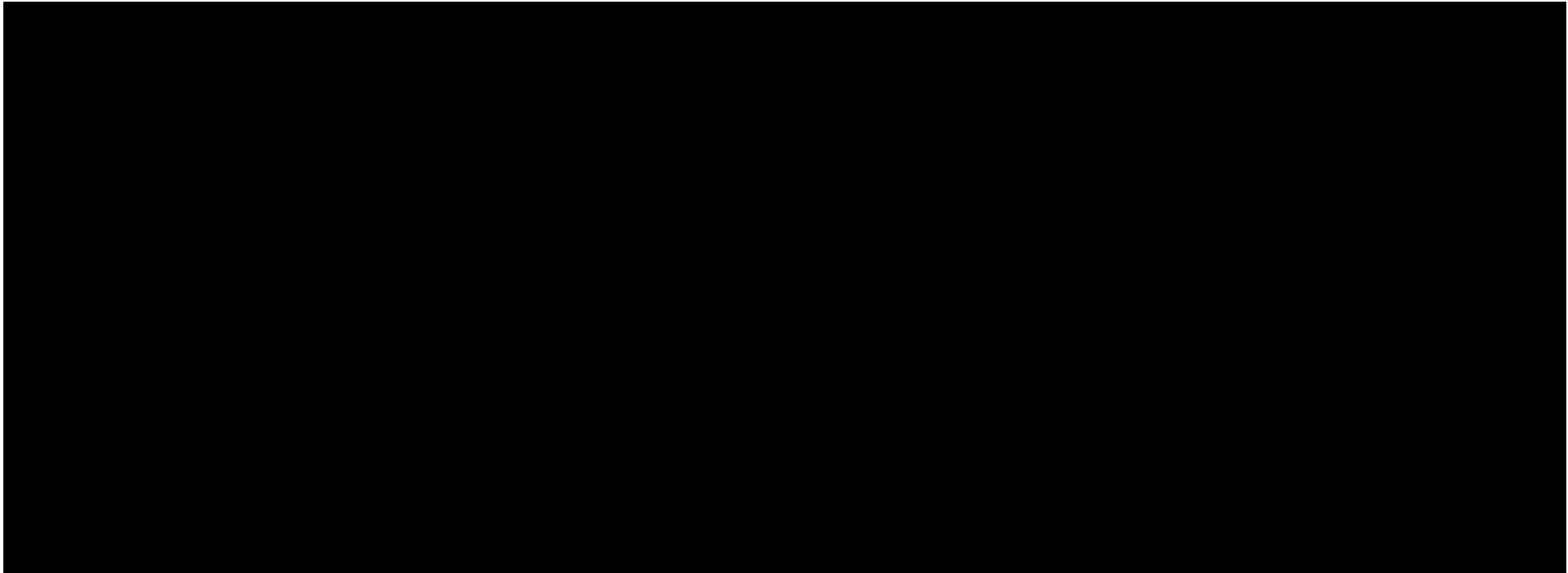












Parametry o największym wpływie wymieniono dodatkowo w rozdziale dotyczącym dyskusji – rozdział 16.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej oraz dla których istnieją dane dotyczące miar rozrzutu przyjętych wartości.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		wartość	SE	
Parametr skali, dopasowana funkcja parametryczna do krzywej PFS (CEM)				Dane od Wnioskodawcy
Parametr kształtu, dopasowana funkcja parametryczna do krzywej PFS (CEM)				Dane od Wnioskodawcy
Parametr skali, dopasowana funkcja parametryczna do krzywej czasu leczenia TD				Dane od Wnioskodawcy
Parametr skali, dopasowana funkcja parametryczna do krzywej OS (CEM)				Dane od Wnioskodawcy
Parametr skali, dopasowana funkcja parametryczna do krzywej OS (BAT)				Dane od Wnioskodawcy
Użyteczność dla stanu PFS (na podstawie badania EMPOWER BCC-1)				Dane od Wnioskodawcy
Użyteczność dla stanu PPS (na podstawie badania EMPOWER BCC-1)				Dane od Wnioskodawcy

[Redacted content]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 5 tysięcy symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego w poniższych rozdziałach.

Wyniki w perspektywie wspólnej odbiegają w niewielkim stopniu od wyników z perspektywy płatnika publicznego.

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Wartości średnie w obu wariantach są zbliżone do wartości z analizy podstawowej. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

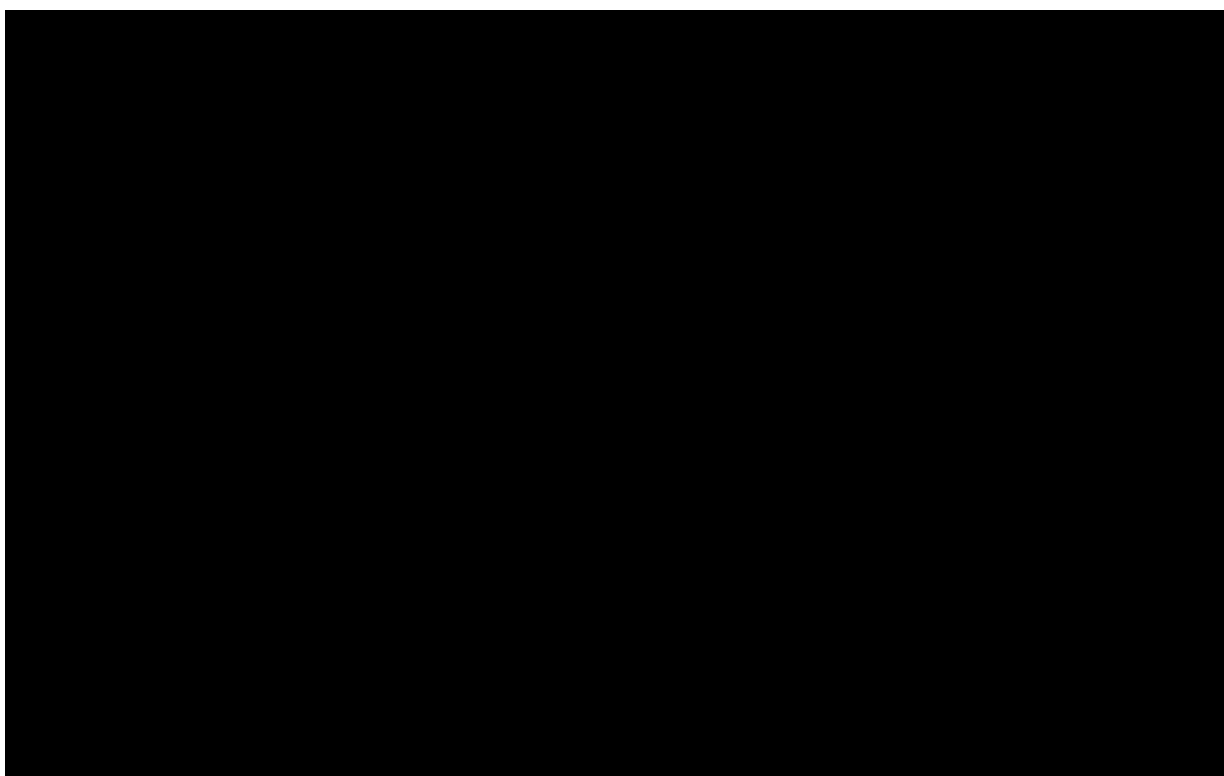
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS			
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			
Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS			
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

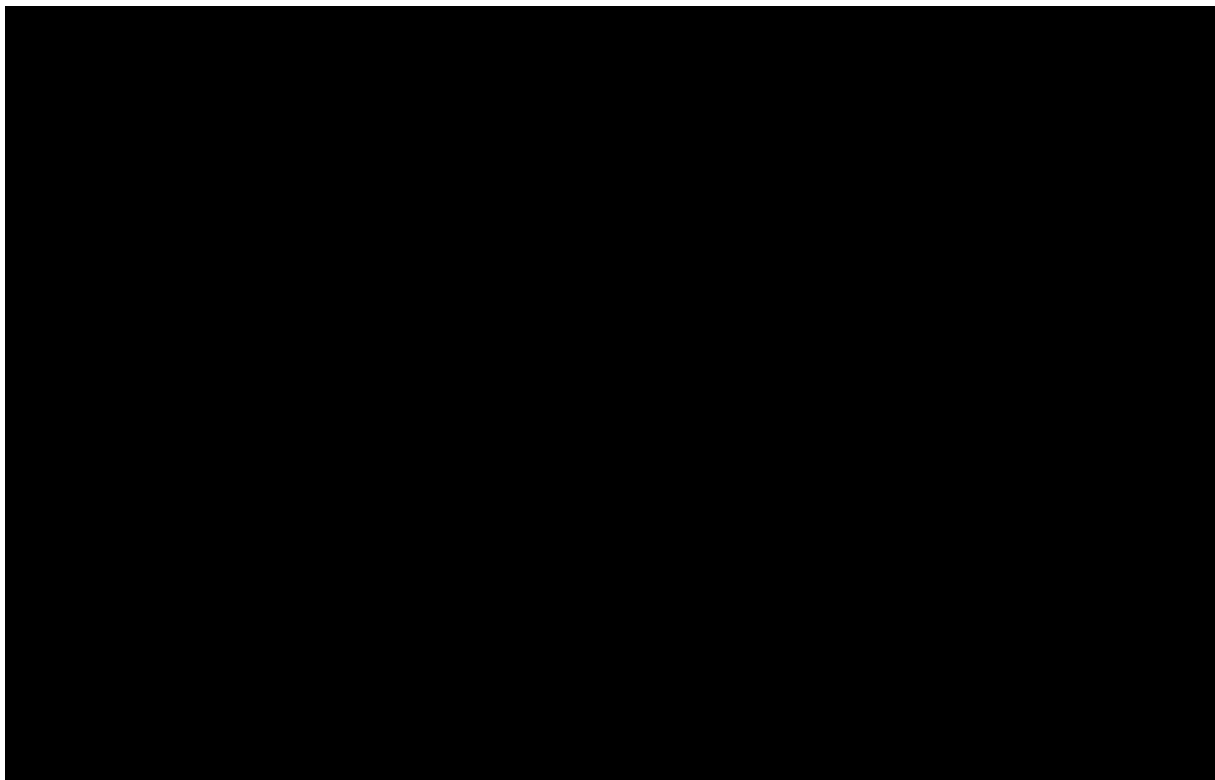
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji.

Rysunek 13.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



Rysunek 14.

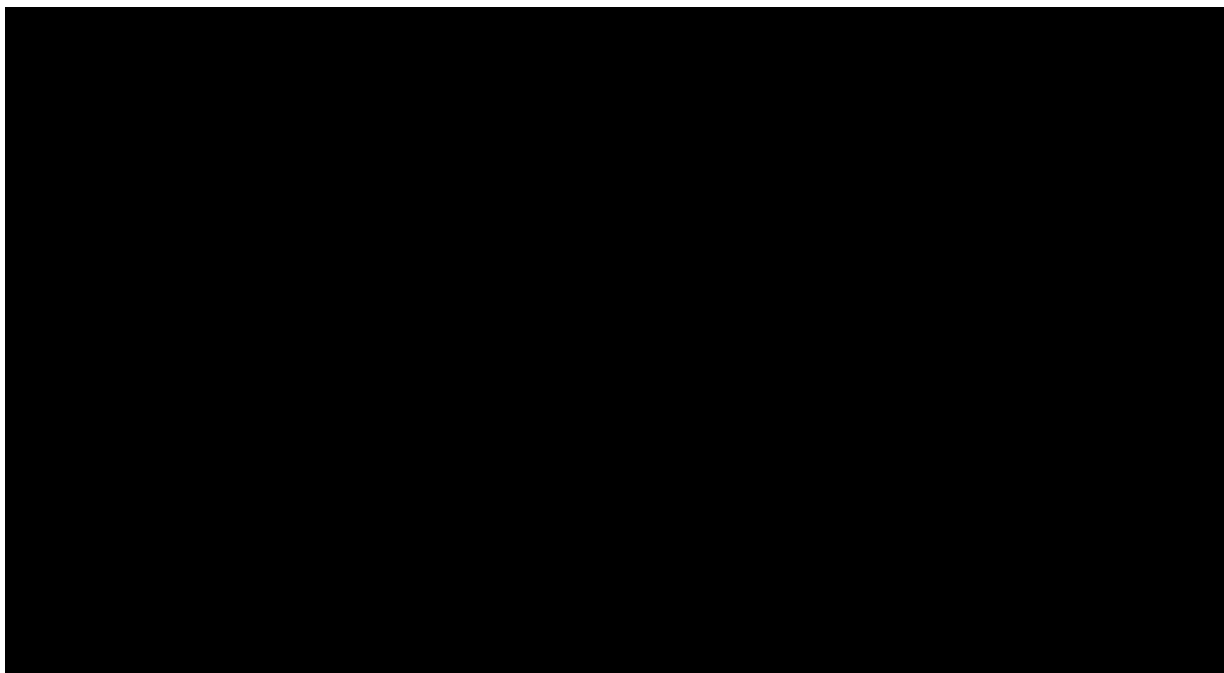
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



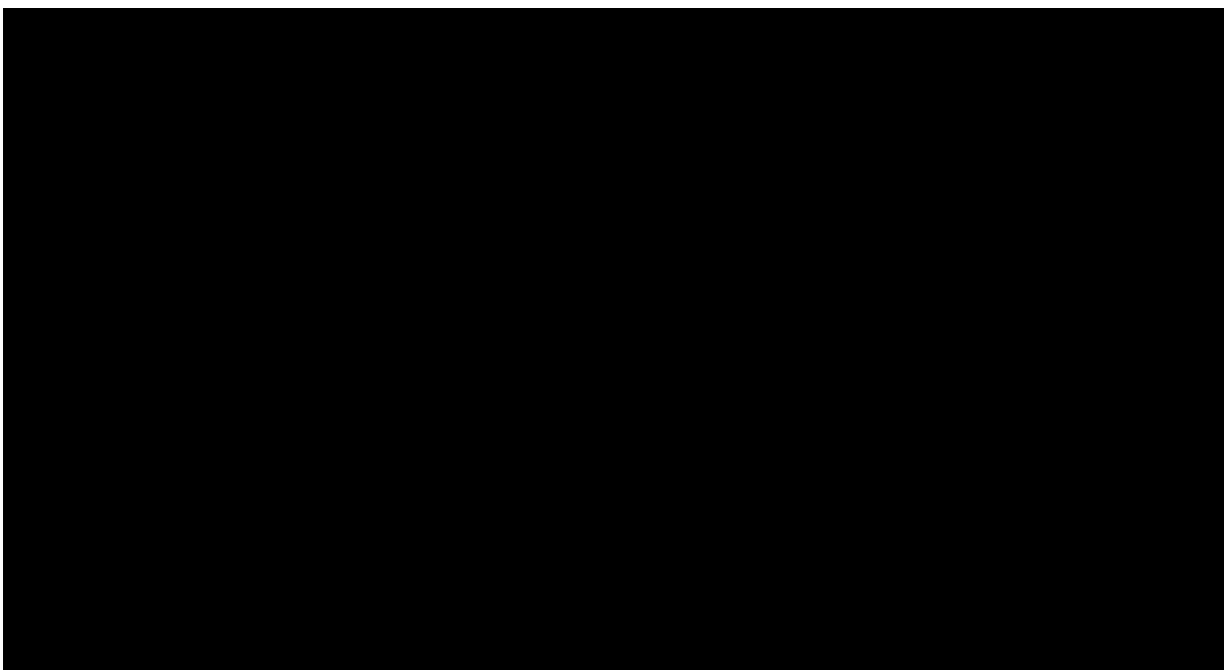
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS.



Rysunek 15.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



Rysunek 16.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.3.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej.

Wstępna walidacja modelu została wykonana przez twórców modelu globalnego.

Dodatkowo przetestowano kluczowe parametry wprowadzane do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i sceny lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS leczonych CEM + odsetek chorych w stanie PPS nieleczonych CEM + skumulowany odsetek zgonów = 1 (dla ramienia CEM);
- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS nieleczonych + odsetek chorych w stanie PPS nieleczonych + skumulowany odsetek zgonów = 1 (dla ramienia BAT).

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Publikację tą przedstawiono w rozdziale dotyczącym dyskusji (rozdział 16).

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie krzywych PFS i OS oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

W przypadku modelowania dla ramienia cemiplimabu nie są jeszcze dostępne długoterminowe badania z praktyki klinicznej. Jednak w trakcie tworzenia modelu globalnego, a przede wszystkim doboru krzywych parametrycznych do ekstrapolowania OS oraz PFS, wzięto pod uwagę opinie ekspertów klinicznych i na podstawie określonego przez nich szacowanego

przeżycia po 10 latach rozpatrywano wybór odpowiedniej krzywej (co opisano ze szczegółami w rozdziale 7.3.2), dokonując już na tym kroku wstępnej walidacji.

[Redacted text block]

Proces wyboru krzywych oparty na dodatkowych opiniach ekspertów klinicznych został wykonany w trakcie analizy globalnej modelowania również dla ramienia komparatora na podstawie badania *ERIVANCE*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

⁹⁹ Mediana PFS według Słowińska 2022 (chorzy laBCC oraz mBCC) – 30,55 miesiąca, mediana PFS w badaniu *ERIVANCE*, chorzy mBCC – 9,3 miesiąca, chorzy laBCC – 12,9 miesiąca

[Redacted text block]

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Największe ograniczenia wiążą się z modelowaniem dla ramienia komparatora. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że ze względu na brak danych porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Użyteczności dla stanów rozpatrywanych w niniejszej analizie szacowano na podstawie jednostkowych danych z badania *EMPOWER BCC-1* na podstawie kwestionariusza QLQ-C30. W celu otrzymania użyteczności w skali EQ-5D konieczne było wykonanie mapowania użyteczności oraz dostosowanie danych do odpowiedniej taryfy. W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczności szacowane będą z uwzględnieniem algorytmu *Longworth*, z wykorzystaniem taryfy portugalskiej. W związku z niepewnością dotyczącą sposobu mapowania oraz przyjętych taryf, w analizie wrażliwości testowane były jednak również alternatywne scenariusze.

Dodatkowo w modelowaniu uwzględniono korektę użyteczności związaną z wiekiem chorych. W ramach tych założeń testowano również alternatywne podejścia biorące pod uwagę inny sposób szacowania zależności pomiędzy użytecznością z badania a populacją generalną oraz alternatywne źródła użyteczności dla populacji generalnej.

Charakterystykę chorych w niniejszej analizie oparto na parametrach klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) odpowiednich dla populacji polskiej, w oparciu o dane z publikacji *Słowińska 2022*. Uwzględnienie danych na podstawie polskiej publikacji może stanowić pewne ograniczenie, jednak ze względu na małe różnice w analizowanych populacjach, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy (w zestawieniu z badaniem *EMPOWER BCC-1* a publikacją *Słowińska 2022* widoczna jest różnica wieku ok. 3 lat oraz odsetka mężczyzn na poziomie ok. 8%). Ponadto, uwzględnienie charakterystyki chorych na podstawie polskiej publikacji oddaje w większym stopniu warunki polskiej praktyki klinicznej (również w kwestiach związanych z przeżyciem chorych). W analizie wrażliwości testowano jednak wartości alternatywne dla wejściowych parametrów klinicznych dla chorych na podstawie badania klinicznego.

W niniejszej analizie założono, że rozpatrywane działania/zdarzenia niepożądane będą jedynie występować w ramieniu cemiplimabu, ze względu na niskie prawdopodobieństwa występowania wspomnianych działań w ramieniu BAT, [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w analizie uwzględniono obniżenie użyteczności ze względu na występowanie działań/zdarzeń niepożądanych opierając się na danych z literatury związanych z innymi nowotworami niż rozpatrywane w niniejszej analizie. Stanowi to pewne ograniczenie, jednak ze względu na niski odsetek występowania działań/zdarzeń niepożądanych nie wpływa to w znaczącym stopniu na wyniki analizy. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak scenariusz nieuwzględniający działań/niepożądanych.

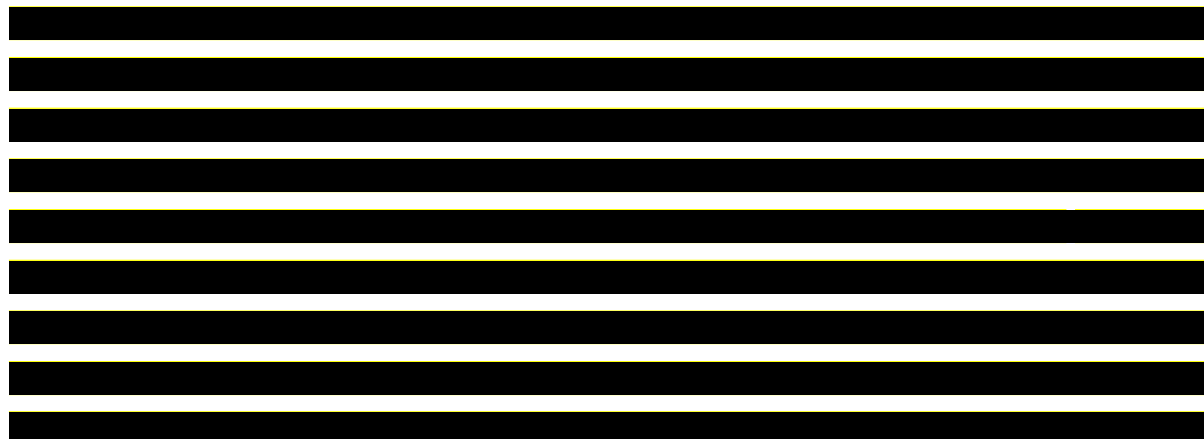
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania cemiplimabu względem najlepszej dostępnej terapii w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego raka oraz przerzutowego raka podstawnokomórkowego skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Dodatkowo oszacowano również współczynniki CUR wynikające z występowania art. 13 ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model przeżycia podzielonego dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz *Danych od Wnioskodawcy*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, odpowiednich *Zarządzeniach Prezesa NFZ*, *Statystykach NFZ* oraz *Informatora o umowach NFZ*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.



Finansowanie cemiplimabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, pozwalającego na istotne wydłużenie życia chorych, przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co niewątpliwie zgodne jest z priorytetami zdrowotnymi Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację dotyczącą innych analiz ekonomicznych – *CADTH 2022*.

Poniżej przedstawiono krótki opis publikacji, zaś w tabeli przedstawiono zebrane założenia modelowania oraz wyniki.

Publikacja *CADTH 2022* przedstawia rekomendację refundacyjną Kanadyjskiej Agencji Technologii Medycznych oceniającą efektywność kosztową porównującą cemiplimab z BSC (opieki paliatywnej), stosowanymi u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawno-komórkowym, uprzednio leczonych inhibitorem szlaku Hedgehog. Skuteczność kliniczną dla pacjentów otrzymujących cemiplimab przyjęto na podstawie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zaobserwowanego w *EMPOWER BCC-1*. Natomiast skuteczność kliniczną dla pacjentów otrzymujących BSC oszacowano na

podstawie badania retrospektywnego dla chorych nierozpoczynających terapii II linii leczenia (w niniejszej analizie badanie Cowey 2022). Wyniki obejmowały QALY, koszty oraz ICER. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej w dożywotnym (35 lat) horyzoncie czasowym uwzględniając 28 dniowy cykl leczenia. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej, stosując cykle dwutygodniowe dożywotnym horyzoncie czasowym.

Tabela 67.
Podsumowanie wyników z publikacji CADTH 2022

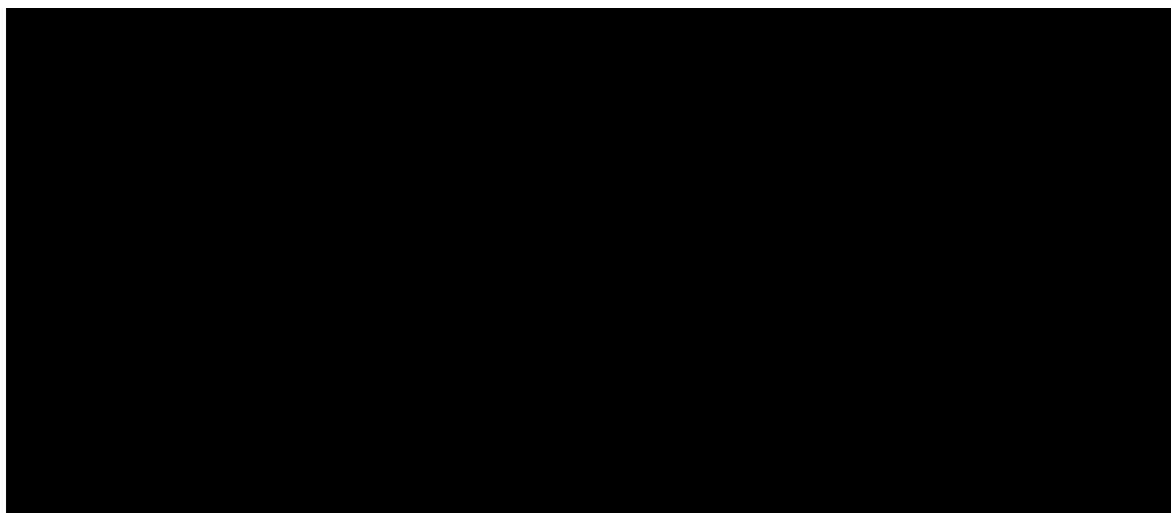
Porównanie	Inkrementalnie				
	Koszt		QALY	ICER	
	CAD	PLN		CAD/QALY	PLN/QALY
CEM vs BSC	207 123	712 855	3,35	61 738	212 484

* Według kursu walut NBP 13.06.2022, kurs CAD z dnia 13.06.2022 - 3,4417 PLN

Oba modelowania, niniejsze oraz przedstawione w rekomendacji CADTH 2022 bazowały na danych z tego samego badania EMPOWER BCC-1 oraz uwzględnionego w analizie wrażliwości badania dla komparatora (badania Cowey 2022). Przy czym najistotniejsze różnice dotyczyły uwzględnienia jedynie subpopulacji chorych z IaBCC w odniesieniu do całego wskazania rozpatrywanego w niniejszej analizie (ze względu na brak dojrzałych danych dla chorych z mBCC na podstawie badania EMPOWER BCC-1 na moment składania wniosku do kanadyjskiej agencji nie uwzględniono ich w modelowaniu ekonomicznym) oraz datę odcięcia danych z badania. Najważniejsze krytyczne uwagi ze strony agencji CADTH (połączone z dodatkowymi oszacowaniami) dotyczyły doboru krzywych oraz zużywanych zasobów. Jednak ze względu na uwzględnienie w niniejszej analizie pełnej populacji z badania EMPOWER BCC-1, wraz z późniejszą datą odcięcia zmieniło się również dopasowanie krzywych OS oraz PFS. Dodatkowo niniejszą analizę wzbogacono o alternatywne warianty szacowania przeżycia w ramieniu komparatora, starając się tym samym zmniejszyć niepewność dotyczącą opłacalności stosowania cemiplimabu w analizowanej populacji.

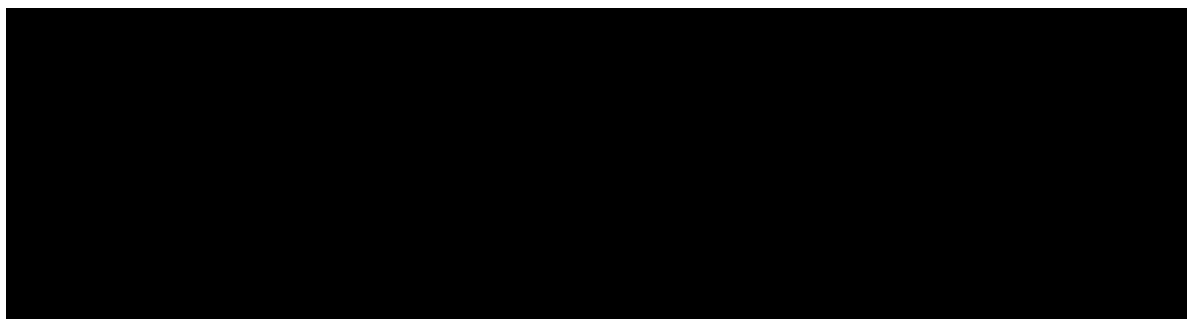
W przypadku porównania cemiplimab vs najlepsza dostępna terapia na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają (oprócz stopy dyskonta i kosztów):





[Redacted line of text]

[Redacted line of text]



Przy czym jak przedstawiono w opisach modelowania zamieszczonych w powyższych rozdziałach, przyjęcie tych wariantów wiąże się z dużo niższymi prawdopodobieństwem.

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry¹⁰
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

¹⁰ Kryteria włączenia dotyczące populacji poszerzono względem analizowanego wskazania ze względu na brak badań we wnioskowanej populacji

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	61 789
#2	"basal cell carcinoma" OR "basal cell carcinomas" OR "carcinoma basal cell"	23 942
#3	#1 AND #2	36
#4	cemiplimab OR cemiplimab-rwlc OR LIBTAYO OR "regn 2810" OR regn2810 OR "sar 439684" OR sar439684	250
#5	BCC OR BCCs OR aBCC OR aBCCs OR cBCC OR cBCCs OR laBCC OR laBCCs OR mBCC OR mBCCs	10 534
#6	#2 OR #5	29 097
#7	#1 AND #6	51

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

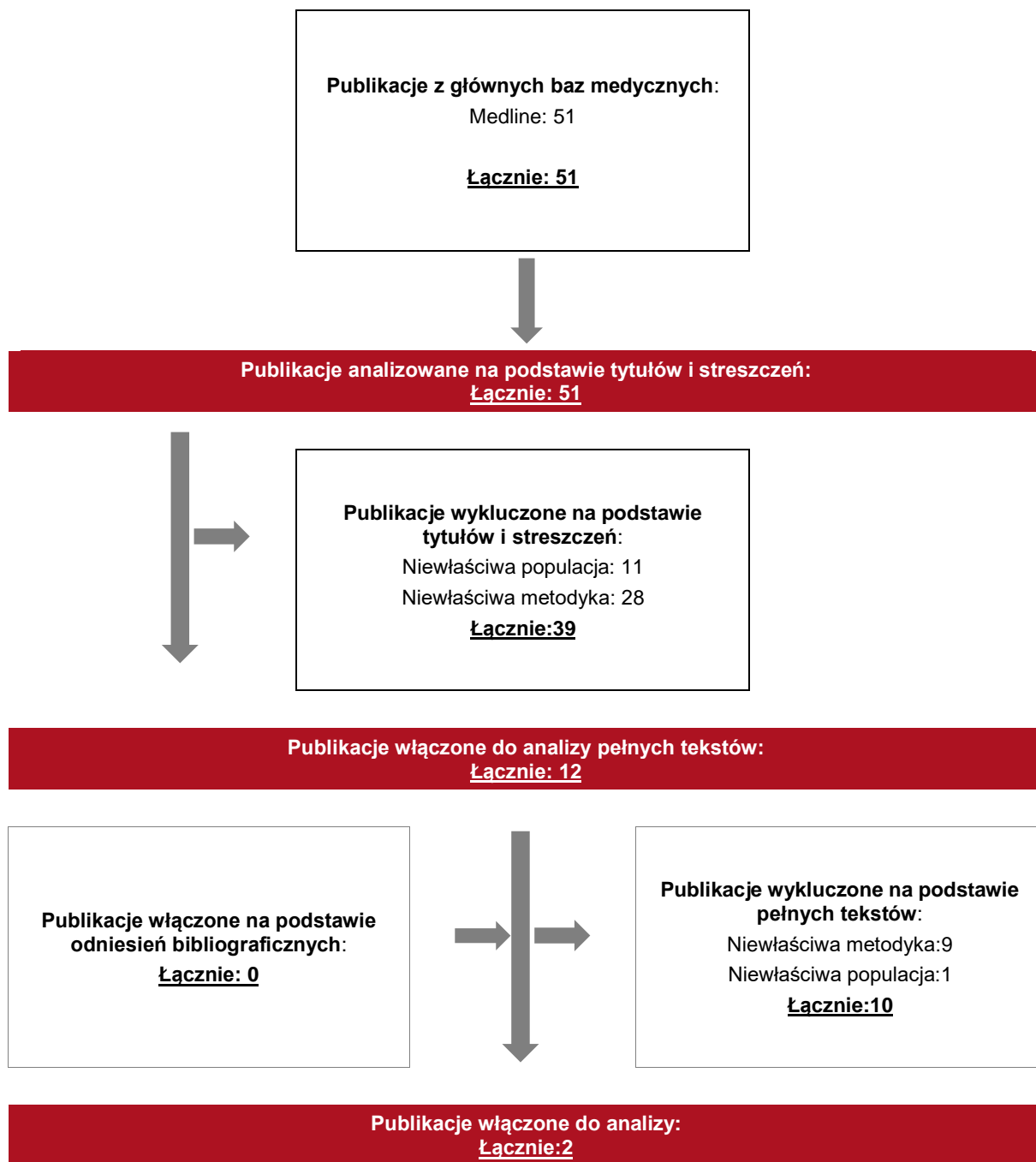
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 17.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej (Medline) odnaleziono łącznie 47 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 10 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Shingler 2013*, *Lear 2008*.

Badanie *Shingler 2013* zostało przeprowadzone na grupie 100 osób z Wielkiej Brytanii, z czego 57 osób to kobiety. Jest to badanie winietowe przeprowadzone na zdrowych uczestnikach, w celu określenia użyteczności dla zaawansowanych stanów progresji raka podstawnocomórkowego skóry. Do pomiaru oceny zdrowia uczestników badania wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Kwestionariusz EQ-VAS oraz metodyka TTO (ang. *time-trade off*, metoda handlowania czasem) zostały użyte do oceny użyteczności dla każdego ze stanów zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

W badaniu *Lear 2008* do pomiaru jakości życia użyto metody standard gamble na populacji 41 osób z BCC (ang. *Basal cell carcinoma*, rak podstawnocomórkowy skóry) oraz SCC (ang. *squamous cell carcinoma*, rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy) skóry). Wyniki użyteczności zostały zaprezentowane w zależności od drogi leczenia, a średnia dla całej populacji z BCC została pokazana w tabeli poniżej. Mediana wieku populacji to około 70 lat, zaś 44% badanych to kobiety.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Odchylenie standardowe	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Shingler 2013</i>	TTO	Całkowita odpowiedź	0,94	0,08	100
		Stan pooperacyjny	0,72	0,24	
		Częściowa odpowiedź z małym wzrostem (2 cm)	0,88	0,12	
		Częściowa odpowiedź z dużym wzrostem (6 cm)	0,82	0,16	
		Stabilna choroba z małym wzrostem (2 cm)	0,82	0,16	
		Stabilna choroba z licznymi odrostami (2 cm)	0,80	0,20	
		Stabilna choroba z dużym wzrostem (6 cm)	0,76	0,20	
		Progresja choroby z małym wzrostem (2 cm)	0,74	0,21	
		Progresja choroby z dużym wzrostem (6 cm)	0,67	0,25	
<i>Lear 2008</i>	Standard gamble	Brak leczenia	0,999	0,003	41
		Wypalanie małych zmian skórnych i łyżeczkowanie	0,999	0,003	
		Radioterapia	0,999	0,003	
		Wycięcie	0,999	0,003	
		Zabieg Mohsa	1,000	0,00001	

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog;
- ⊗ **interwencja:** cemiplimab;
- ⊗ **komparatory:** najlepsza dostępna terapia, najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 587 603	107 896
#2	LIBTAYO OR cemiplimab	247	70

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#3	#1 AND #2	13	3

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2022 r.

W analizie przeszukano również bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	LIBTAYO	1
2	Cemiplimab	7

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2022 r.

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych dokonano również przeszukiwania wyszukiwarki *Google Scholar* uwzględniając poniższe zapytanie.

Tabela 72.

Słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwarce *Google Scholar* wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	LIBTAYO basal cell carcinoma cost	118

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2022 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

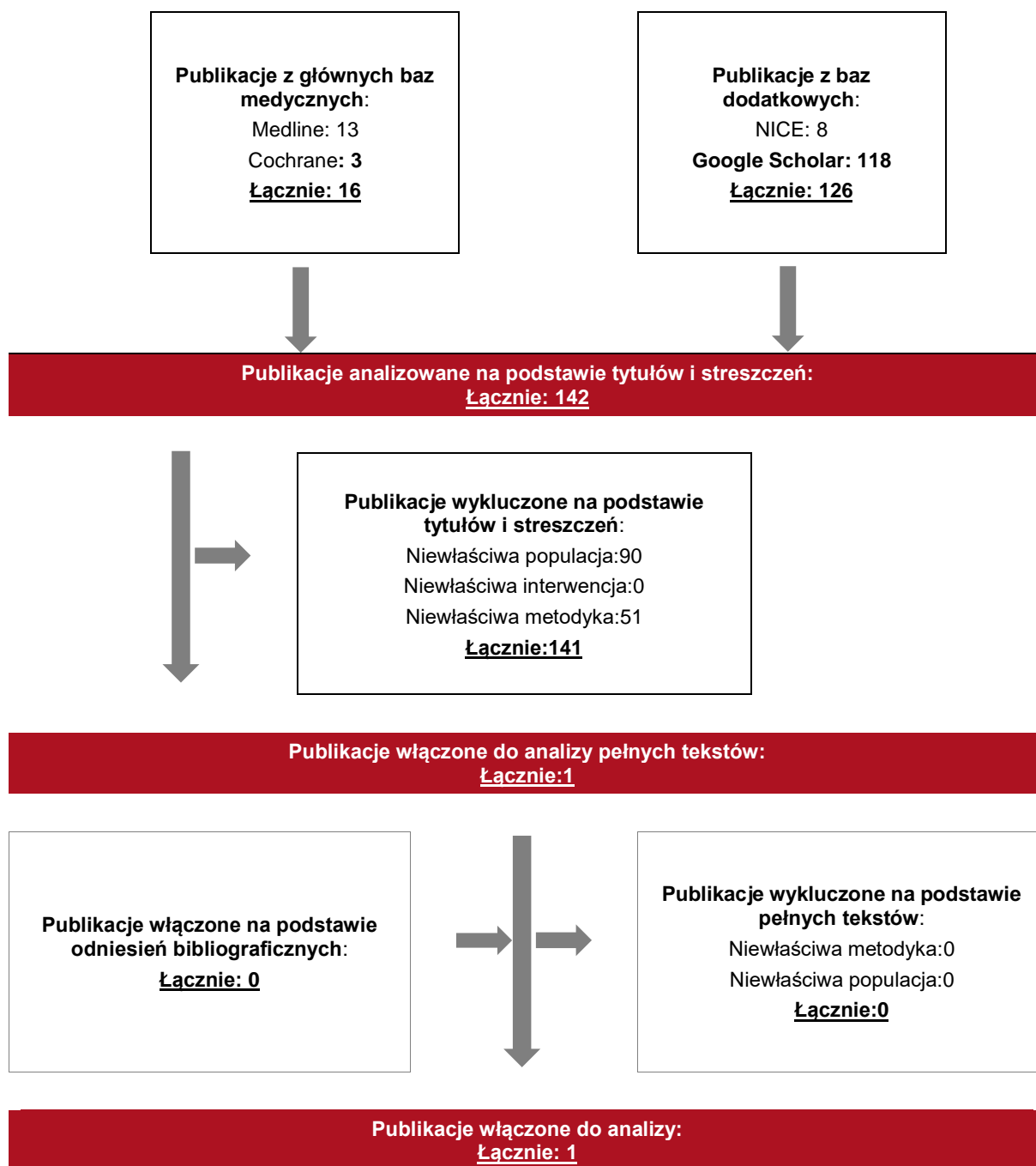
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 18.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 142 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 13 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 3 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 8 publikacji;
- ⊕ w wyszukiwarce Google Scholar 118 publikacji.

Po usunięciu duplikatów, przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną inną analizę ekonomiczną, w których pokazane zostały wyniki opłacalności stosowania cemiplimabu w porównaniu z brakiem aktywnej terapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry, których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej

17.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** populacja generalna w Polsce;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacji w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

17.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 73.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	88 628
#2	Poland or Polish	413 117
#3	general population	575 007

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#4	#1 AND #2 AND #3	75

Ostatnie wyszukiwanie: 13.06.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

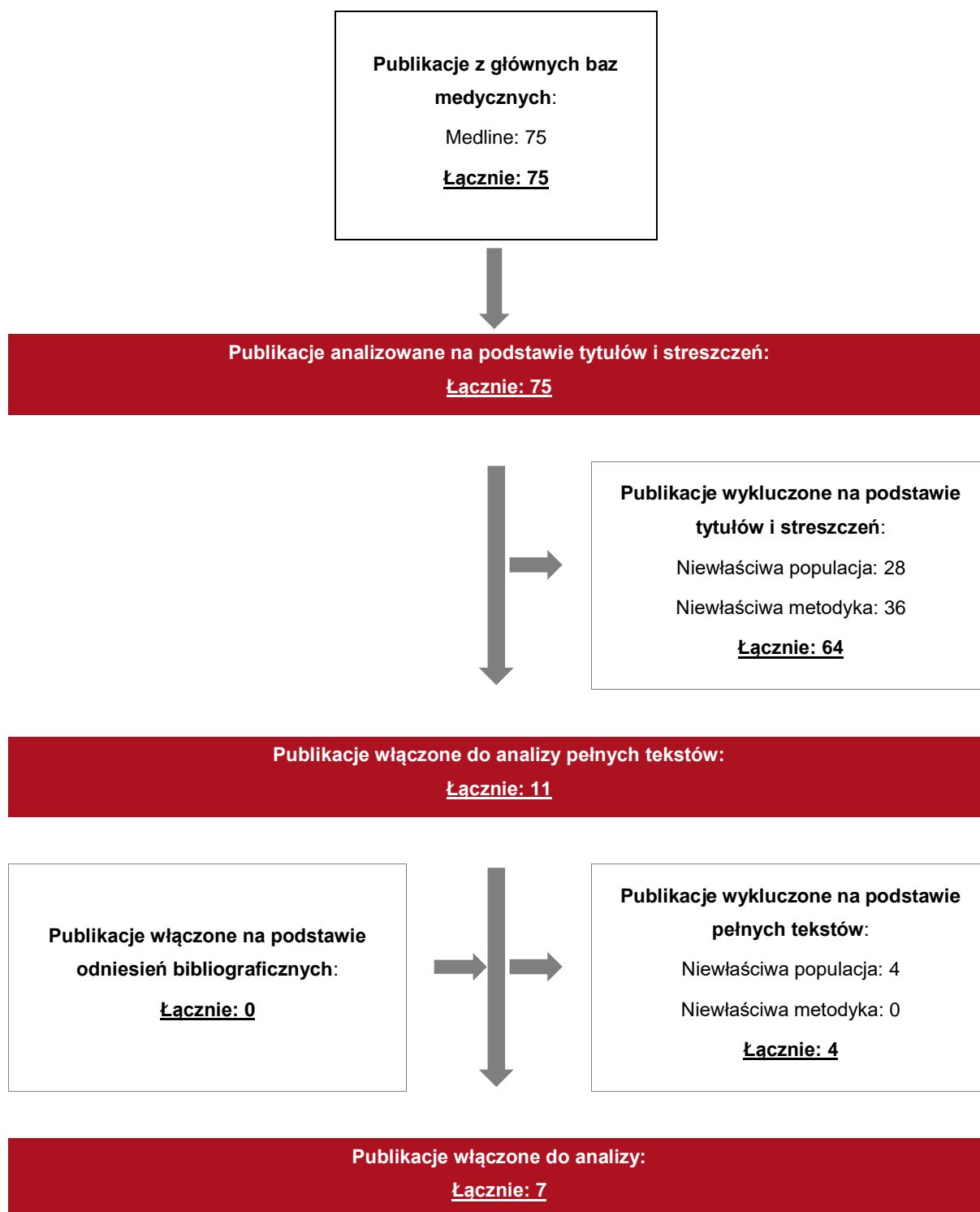
17.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 19

Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



17.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 60 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- ⊗ *Golicki 2010*;
- ⊗ *Golicki 2015a*;
- ⊗ *Golicki 2015b*,
- ⊗ *Golicki 2017*;
- ⊗ *Zrubka 2019*;
- ⊗ *Młyńczak 2021*;
- ⊗ *Golicki 2021*.

17.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* zostało opisane badanie przeprowadzone w 2008 roku na małej grupie populacji w Polsce, aby ocenić jakość życia w zależności od grupy wiekowej dla populacji ogólnej w kraju. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Tabela 74.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D	18-24	0,941	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)	14,6%
		25-34	0,939		22,4%
		35-44	0,929		17,9%
		45-54	0,900		19,5%
		55-64	0,894		16,7%
		65-74	0,798		8,9%

Celem badania *Golicki 2015a* było opracowanie norm populacyjnych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 941 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, typu i wielkości miejsca zamieszkania, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 75.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015a</i>	EQ-5D-3L	18-24	0,968	±0,003	456
		25-34	0,962	±0,003	613
		35-44	0,943	±0,003	647
		45-54	0,903	±0,006	610
		55-64	0,861	±0,006	794
		65-74	0,815	±0,009	523
		75≥	0,730	±0,014	298

Celem badania *Golicki 2015b* było porównanie jakości życia polskich pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz dobranej próby z populacji ogólnej w Polsce. W badaniu wzięło udział 274 chorych na cukrzycę typu drugiego oraz 214 osób reprezentujących populację ogólną. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

Tabela 76.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015b</i>	EQ-5D	32-44	0,935	214
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		65≥	0,798	

W badaniu *Golicki 2017* opracowanie normy populacyjne za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana

próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 77.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2017</i>	EQ-5D-5L	18-24	0,963	±0,003	456
		25-34	0,953	±0,003	617
		35-44	0,938	±0,003	654
		45-54	0,898	±0,006	612
		55-64	0,856	±0,005	797
		65-74	0,813	±0,008	525
		75≥	0,723	±0,011	302

W badaniu *Zrubka 2019* wykorzystane zostały dane dotyczące jakości życia dla Węgier, Polski oraz Słowenii. Dane dla Polski zaczerpnięte zostały z publikacji *Golicki 2015*. Ze względu na znaczny wpływ edukacji na kształtowanie się wartości EQ-5D-3L konieczna była kalibracja próby pod względem poziomu edukacji, płci oraz wieku. Ze względu na różnice pomiędzy krajami w zakresie wpływu tych czynników na wynik EQ-5D-3L, w publikacji założono jeden wspólny współczynnik kalibrujący dla 11 krajów środkowej i centralnej Europy. Na tej podstawie oszacowano wartości jakości życia dla ogólnej populacji Polski zależne od wieku oraz płci.

Tabela 78.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
<i>Zrubka 2019</i>	TTO	18-24	0,950	0,953	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		25-34	0,940	0,950	
		35-44	0,927	0,924	
		45-54	0,876	0,891	
		55-64	0,855	0,858	
		65-74	0,805	0,843	
		75≥	0,731	0,781	

W badaniu *Młyńczak 2021* porównano własności psychometrycznych kwestionariusza EQ-5D-5L z wersją EQ-5D-3L i EQ-VAS na podstawie badania przeprowadzonego na próbie reprezentującej ogólną populację Polski. W tym celu między innymi wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Od marca do czerwca 2014 roku przebadano 3 978 osób w wieku od 18 do 87 lat.

Tabela 79.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Młyńczak 2021</i>	EQ-5D-3L	18-29	0,967	765
		30-39	0,952	642
		40-49	0,931	611
		50-59	0,881	701
		60-60	0,836	758
		70≥	0,761	501
	EQ-5D-5L	18-29	0,981	765
		30-39	0,971	642
		40-49	0,938	611
		50-59	0,899	701
		60-60	0,869	758
		70≥	0,832	501

W badaniu *Golicki 2021* zaktualizowano normy z 2017 r. dla wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski. Posłużono się metodami bezpośrednimi takimi jak badaniem wyboru warunkowego (DCE, ang. discrete choice experiment), TTO, a także wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Normy populacyjne oszacowano na podstawie danych od 3963 respondentów z przedziałem wiekowym 18-87 lat.

Tabela 80.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021*

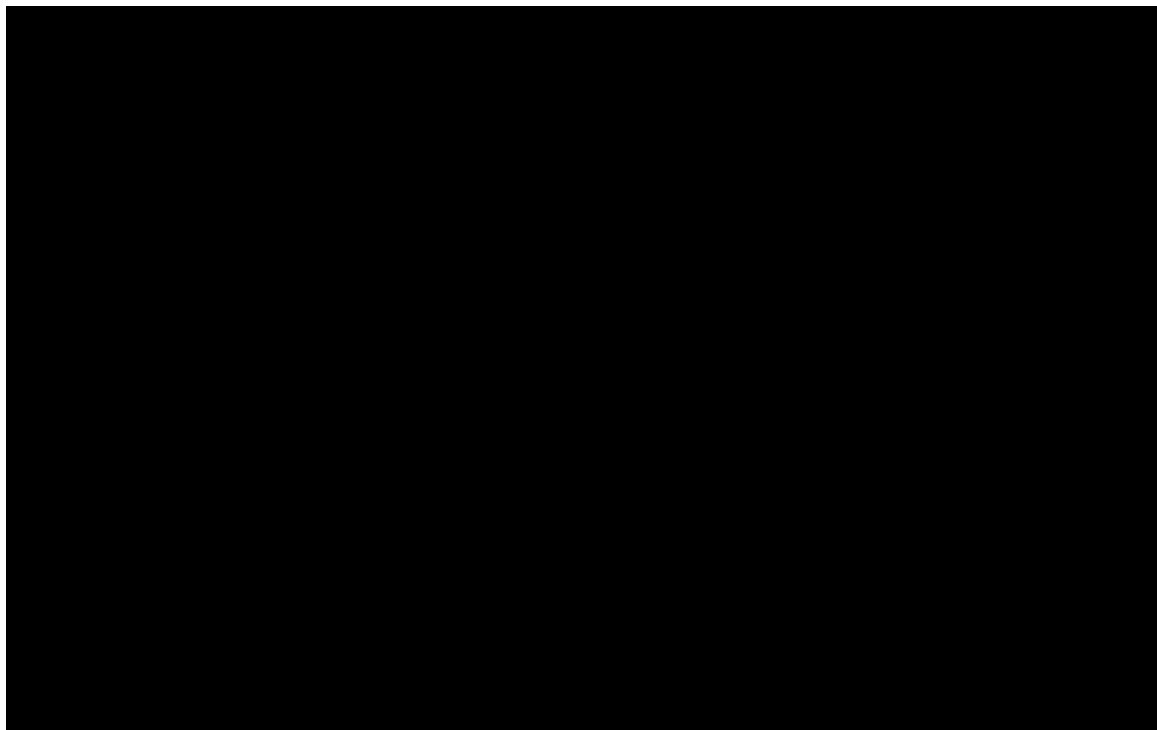
Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Wszyscy respondenci	18-24	0,983	456
			25-34	0,975	617
			35-44	0,967	654
			45-54	0,935	612

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
			55-64	0,900	797
			65-74	0,860	525
			75≥	0,760	302
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Mężczyźni	18-24	0,985	238
			25-34	0,978	311
			35-44	0,969	302
			45-54	0,947	295
			55-64	0,890	379
			65-74	0,880	228
			75≥	0,780	100
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Kobiety	18-24	0,981	218
			25-34	0,973	306
			35-44	0,966	352
			45-54	0,924	317
			55-64	0,908	418
			65-74	0,845	297
			75≥	0,749	202

17.4. Analiza przeżycia

17.4.1. Wykresy log-skumulowanego hazardu

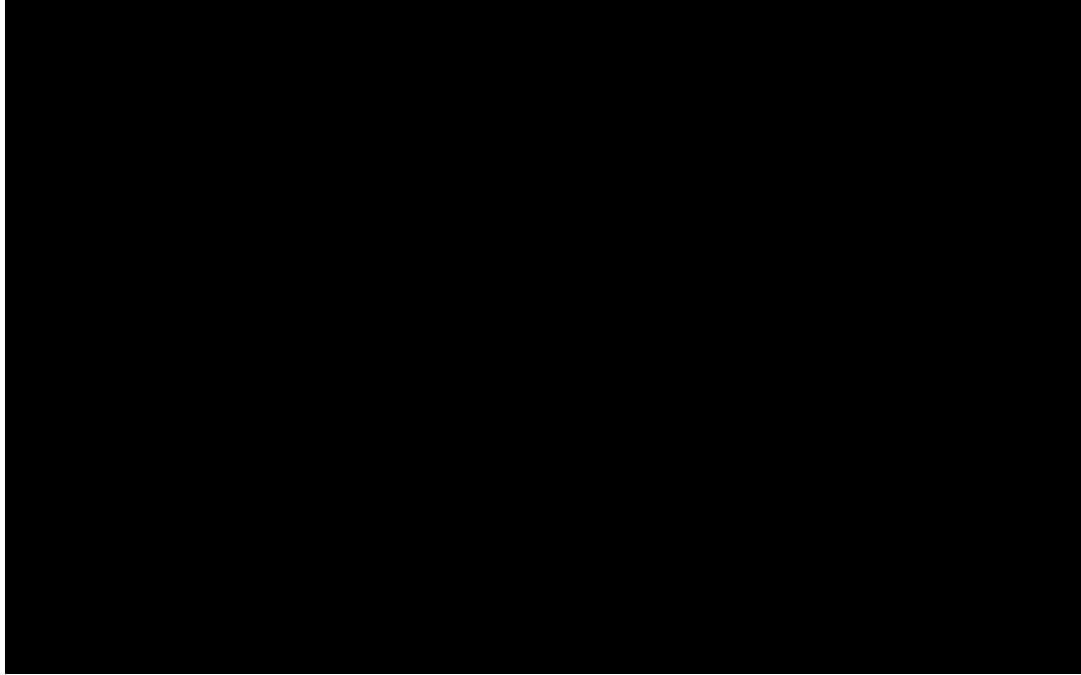
Rysunek 20.



Rysunek 21.



Rysunek 22.



Rysunek 23.



17.4.2. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych

Zastosowane wzory funkcji parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.
Wzory funkcji parametrycznych

Funkcja przeżycia	Funkcja gęstości prawdopodobieństwa	Dystrybuanta	Ryzyko	Parametry
Wykładnicza (Wykładnicza)	$\lambda e^{-\lambda t}$	$1 - e^{-\lambda t}$	λ	$\lambda > 0$
Weibulla	$\frac{a}{b} \left(\frac{t}{b}\right)^{a-1} e^{-\left(\frac{t}{b}\right)^a}$	$1 - e^{-\left(\frac{t}{b}\right)^a}$	$\frac{a}{b} \left(\frac{t}{b}\right)^{a-1}$	$a > 0$ $b > 0$
Log-normalna	$\frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln t - \mu)^2}{2\sigma^2}}$	$\Phi\left(\frac{\ln t - u}{\sigma}\right)$	$\frac{f(t)}{S(t)}$	$\mu \in (-\infty, \infty)$ $\sigma > 0$
Log-logistyczna	$\frac{\left(\frac{a}{b}\right)\left(\frac{t}{b}\right)^{a-1}}{\left(1 + \left(\frac{t}{b}\right)^a\right)^2}$	$\frac{1}{\left(1 + \left(\frac{t}{b}\right)^a\right)}$	$1 - \frac{\left(\frac{a}{b}\right)\left(\frac{t}{b}\right)^{a-1}}{\left(1 + \left(\frac{t}{b}\right)^a\right)}$	$a > 0$ $b > 0$
Gamma	$\frac{b^a}{\Gamma(a)} t^{a-1} e^{-bt}$	$\frac{\gamma(a, bx)}{\Gamma(a)}$	$f(t)/S(t)$	$a > 0$ $b > 0$
Gompertza	$be^{at} \exp\left[-\frac{b}{a}(e^{at} - 1)\right]$	$\frac{1}{-\exp\left[-\frac{b}{a}(e^{at} - 1)\right]}$	be^{at}	$a \in (-\infty, \infty)$ $b > 0$
Uogólniony gamma	$\frac{ Q (Q^{-2})^{Q-2}}{\sigma\Gamma(Q^{-2})} \exp\left[Q^{-2}(Qw - e^{Qw})\right]$	$\begin{cases} \frac{\gamma(Q^{-2}, u)}{\Gamma(Q^{-2})} & \text{if } Q \neq 0 \\ \Phi(w) & \text{if } Q = 0 \end{cases}$	$\frac{f(t)}{S(t)}$	$\mu = \mu \in (-\infty, \infty)$ $\sigma = \sigma > 0$ $Q = Q \in (-\infty, \infty)$

17.5. Wyniki Badania kwestionariuszowego

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 82.

Populacja	Średnia	Dodatkowy komentarz

Tabela 83.

Świadczenie	Średnia osób korzystających	Dodatkowy komentarz

Tabela 84.

Świadczenia	Średnia (miesiące)	Dodatkowy komentarz

Tabela 85.

Świadczenie	Średnia / Średnia ważona		min	max	Dodatkowy komentarz
	Odsetek chorych korzystających z danych świadczeń	Częstość korzystania z zasobów			

Tabela 86.

Świadczenie	Średnia / Średnia ważona		min	max	Dodatkowy komentarz
	Odsetek chorych korzystających z danych świadczeń	Częstość korzystania z zasobów			

Tabela 87.

Świadczenie Kompleksowe leczenie ran przewlekłych	Średnia	Min	max	Dodatkowy komentarz

17.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* lek LIBTAYO® jest obecnie finansowany w ramach grupy limitowej 1231.0 *Cemiplimab*. Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek LIBTAYO® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1231.0, *Cemiplimab*.

Wnioskowany lek spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tę samą nazwę międzynarodową, te same

mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne. W stosunku do obecnie refundowanego preparatu, niniejszy wniosek obejmuje wnioskowanie dla innego wskazania z ChPL LIBTAYO® niż obecnie refundowane.

17.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 88.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 10.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1.		33
Tabela 2.		35
Tabela 3.		39
Tabela 4.		42
Tabela 5.		44
Tabela 6.		44
Tabela 7.		46
Tabela 8.		48
Tabela 9.		49


Tabela 10.		51
Tabela 11.	Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie	52
Tabela 12.	Wartości współczynników regresji dla szacowania prawdopodobieństw dla kolejnych stanów EQ-5D-3L w zależności od pomiaru w domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz wieku i płci.....	57
Tabela 13.	Wartości współczynników modelowania w zależności od domeny EQ-5D	58
Tabela 14.	Współczynniki regresji przypisane domenom z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz innym zmiennym dla modelowania wartości prawdopodobieństw dla domen w skali EQ-5D-5L.....	61
Tabela 15.	Wartości stałych dla równania szacowania prawdopodobieństw dla stanów k w wymiarach EQ-5D-5D	61
Tabela 16.	Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz w scenach analizy wrażliwości.....	63
Tabela 17.	Użyteczności populacji generalnej uwzględnione w niniejszej analizie w zależności od rozpatrywanego wariantu	64
Tabela 18.	Wartości współczynników wykorzystane do szacowania użyteczności w populacji generalnej na podstawie publikacji <i>Ara i Brazier 2010</i>	65
Tabela 19.	Obniżki użyteczności dla uwzględnionych działań/zdarzeń niepożądanych	66
Tabela 20.	Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	71
Tabela 21.	Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	72
Tabela 22.	Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	73
Tabela 23.	Koszt jednostkowy podania leku	73

Tabela 24. Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	73
Tabela 25. Badanie kwalifikacyjne związane z leczeniem cemiplimabem w <i>Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>	74
Tabela 26. Badania kwalifikacyjne TK oraz MR - ASDK związane z leczeniem cemiplimabem.....	76
Tabela 27. Badanie podstawowe związane z monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia cemiplimabem uwzględnione w niniejszej analizie.....	77
Tabela 28. Koszty diagnostyki rozliczane w ramach ryczału za diagnostykę w programie lekowym uwzględnione w niniejszym modelowaniu	78
Tabela 29. Koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych odbywanych w trakcie leczenia w ramach programu lekowego uwzględniony w analizie wrażliwości	79
Tabela 30. Wycena oraz koszty wizyt specjalistycznych oraz badań dla chorych monitorowanych poza programem lekowym.....	81
Tabela 31. Wycena działania/zdarzenia niepożądanego dla którego przypisano dwa świadczenia na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i>	83
Tabela 32. Wycena działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniona w niniejszej analizie	83
Tabela 33. Ceny oraz koszty stosowania jałowych opatrunków uwzględnionych w leczeniu ran w niniejszej analizie	85
Tabela 34. Ceny oraz koszty stosowania środków dezynfekcyjnych oraz kremów/maści uwzględnionych w leczeniu ran w niniejszej analizie.....	85
Tabela 35. Produkty z zakresu świadczeń <i>Kompleksowe leczenie ran przewlekłych</i> – KLRP uwzględnione w niniejszej analizie wraz z oszacowanym kosztem leczenia brany pod uwagę w modelowaniu	87
Tabela 36. Odsetek chorych korzystających z materiałów medycznych wraz z przyporządkowanymi im średnimi kosztami oraz oszacowaniem kosztów leczenia na cykl dla obu rozpatrywanych ramion	88

Tabela 37. Liczba wizyt ambulatoryjnych lub odsetek chorych stosujących dane świadczenia wraz z przypisanym kosztem świadczenia i kosztami uwzględnionymi w niniejszej analizie dla obu rozpatrywanych ramion	89
Tabela 38. Ceny oraz koszty stosowania produktów leczniczych stosowanych w ramach leczenia przeciwbólowego wybrane w niniejszej analizie na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i>	90
Tabela 39. Ceny oraz koszty stosowania substancji w leczeniu przeciwbólowym nier refundowanych przez płatnika publicznego uwzględnionych w niniejszej analizie	91
Tabela 40. Odsetki chorych stosujących leczenie przeciwbólowe wraz z ostatecznym kosztem stosowania tego leczenia uwzględnionym w niniejszej analizie	91
Tabela 41. Wycena świadczenia opieki psychologicznej uwzględniona w analizie wrażliwości	92
Tabela 42. Uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia radioterapii paliatywną	93
Tabela 43. Wycena świadczeń dla opieki paliatywnej	94
Tabela 44. Koszty opieki paliatywnej	94
Tabela 45. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) lub koszty jednorazowe (zgodnie z odznaczeniem)	95
Tabela 46. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) lub koszty jednorazowe (zgodnie z odznaczeniem)	96
Tabela 47. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	98
Tabela 48. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	106
Tabela 49. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	109

Tabela 50. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	110
Tabela 51. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	111
Tabela 52. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	111
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	113
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	113
Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	114
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	114
Tabela 57. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną.....	116
Tabela 58. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS	118
Tabela 59. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS	118
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	120
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	125

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	131
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CEM vs BAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych/scena h analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	137
Tabela 64. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	143
Tabela 65. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	144
Tabela 66. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	149
Tabela 67. Podsumowanie wyników z publikacji <i>CADTH 2022</i>	158
Tabela 68. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	161
Tabela 69. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	164
Tabela 70. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	165
Tabela 71. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	166
Tabela 72. Słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwarce <i>Google Scholar</i> wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	166





















Tabela 73. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....	170
Tabela 74. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2010</i>	173
Tabela 75. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015a</i>	174
Tabela 76. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015b</i>	174
Tabela 77. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2017</i>	175
Tabela 78. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Zrubka 2019</i>	175
Tabela 79. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Młyńczak 2021</i>	176
Tabela 80. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2021</i>	176
Tabela 81. Wzory funkcji parametrycznych.....	181
Tabela 82.  	181
Tabela 83.   	182
Tabela 84.  	182
Tabela 85.  	182





Tabela 87.

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED] 183

Tabela 88. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 184

19. Spis rysunków

Rysunek 1.		23
Rysunek 2.	Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	29
Rysunek 3.		33
Rysunek 4.		35
Rysunek 5.		38
Rysunek 6.		38
Rysunek 7.		42
Rysunek 8.		43
Rysunek 9.		46
Rysunek 10.		48
Rysunek 11.		50
Rysunek 12.		51
Rysunek 13.	Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	145

Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	146
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	147
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	147
Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	162
Rysunek 18. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	168
Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)	172
Rysunek 20. 	178
Rysunek 21. 	179
Rysunek 22. 	180
Rysunek 23. 	180

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Erivedge 2015	Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnocomórkowego – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana 2015, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/109/AW/109_AW_OT_43_51_37_Erivedge_CUA_2015.10.08.pdf
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, LIBTAYO® (cempilimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, LIBTAYO® (cempilimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Ara i Brazier 2010	Ara R., Brazier J. E., <i>Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice</i> , Value Health 2010, 13(5):509-18, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
Ara i Brazier 2011	Ara R., Brazier J. E., <i>Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available</i> , Value Health 2011, 14(4):539-45, doi: 10.1016/j.jval.2010.10.029.
[Redacted]	[Redacted]
Bansback 2012	Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, Anis A. <i>Canadian Valuation of EQ-5D Health States: Preliminary Value Set and Considerations for Future Valuation Studies</i> . PLOS ONE. 2012;7(2):e31115.
Beusterien 2009	Beusterien K. M., Szabo S. M., Kotapati S. i in., <i>Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia</i> , Br J Cancer, 2009, 101(3):387-9, doi: 10.1038/sj.bjc.6605187.
CADTH 2022	CADTH, <i>Cemiplimab (LIBTAYO)</i> , CADTH Reimbursement Review, March 2022, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0260-Libtayo-Report.pdf (data dostępu: 29.06.2022)
Chang 2016a	Chang A.L.S., Arron S.T., Migden M.R., i in., <i>Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases, 11:120, 2016
ChPL LIBTAYO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego LIBTAYO® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/LIBTAYO-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.06.2022 r.)
Cowey 2022	Cowey L, Chen CI, Aguilar KM i in. <i>Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Basal Cell Carcinoma Following First-Line Hedgehog Inhibitor Discontinuation</i> . Dermatol Ther (Heidelb). 2022 May;12(5):1211-1224.
Dane GUS	Dane Głównego Urzędu Statystycznego https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej; mechanizmu RSS; dane w zakresie modelowania uwzględnione w arkuszu kalkulacyjnym (związane z modelowaniem krzywych K-M, użytecznościami oraz częstotliwościami występowania działań/zdarzeń niepożądanych)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMA 2021	European Medicine Agency, Assessment report, LIBTAYO International non-proprietary name: cemiplimab, Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0012
Ferreira 2019	Ferreira P., Antunes P., Ferreira L., i in., <i>A hybrid modelling approach for eliciting health state preferences: the Portuguese EQ-5D-5L value set</i> , Qual Life Res. 2019 Dec;28(12):3163-3175
Goeree 2016	Goeree R., Villeneuve J., Goeree J., i in., <i>Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes</i> . J Med Econ. 2016;19(6):630-644
Golicki 2010	Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., <i>Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study</i> , Pol Arch Med Wewn 2010, 120(7-8):276-81.
Golicki 2015a	Golicki D., Niewada M., <i>General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland</i> , Pol Arch Med Wewn 2015, 125(1-2):18-26, doi: 10.20452/pamw.2638.
Golicki 2015b	Golicki D., Dudzińska M. Zwolak A. i in. <i>Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire</i> , Adv Clin Exp Med 2015, 24(1):139-46, doi: 10.17219/acem/38137.
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>EQ-5D-5L Polish population norms</i> , Arch Med Sci 2017, 13(1):191-200, doi: 10.5114/aoms.2015.52126.
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , Pol Arch Intern Med, 2021, 131(5):484-486, doi: 10.20452/pamw.15943.
Hagiwara 2020	Hagiwara Y., Shirowa T., Taira N. i in., <i>Mapping EORTC QLQ-C30 and FACT-G onto EQ-5D-5L index for patients with cancer</i> , Health Qual Life Outcomes 2020, 18(1):354, doi: 10.1186/s12955-020-01611-w.
Informator o umowach NFZ	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Lear 2008	Lear W., Akeroyd J. E., Mittmann N. i in., <i>Measurement of utility in nonmelanoma skin cancer</i> , J Cutan Med Surg 2008, 12(3):102-6, doi: 10.2310/7750.2008.07034.
Longworth 2014	Longworth L., Yang Y., Young T., i in., <i>Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey</i> , Health Technol Assess 2014, 18(9):1-224, doi: 10.3310/hta18090.
Młyńczak 2021	Młyńczak K., Golicki D., <i>Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland</i> , Qual Life Res, 2021, 30(3):817-829, doi: 10.1007/s11136-020-02667-3.
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer</i> , Health Qual Life Outcomes 2008 Oct, 6:84, doi: 10.1186/1477-7525-6-84.
Nafees 2017	Nafees B., Lloyd A. J., Dewilde S. i in., <i>Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study</i> , Asia Pac J Clin Oncol 2017, 13(5):e195-e203 doi: 10.1111/ajco.12477.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE TA378	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA378]</i> , 2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta378
NICE TA450	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA450]</i> , 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta450
NICE TA490	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA490]</i> , 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta490
NICE TA571	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib. Technology appraisal guidance [TA571]</i> , 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta571
NICE TA582	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Cabozantinib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma (terminated appraisal). Technology appraisal guidance [TA582]</i> , 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta582
NICE TA589	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. Technology appraisal guidance [TA589]</i> , 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta589
NICE TA684	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance [TA684]</i> , 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ta684
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy B.88	Program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegiem” (ICD-10 C44.0) regulowany załącznikiem B.88 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych z późn. zm.
Scalone 2013	Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. <i>Value in health</i> . 2013;16(5):814-822.
Sekulic 2017	Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N., i inni. <i>Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study</i> , <i>BMC Cancer</i> . 2017;17(1):332.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Shingler 2013	Shingler S. L., Garside J., Samanta K. i in., <i>Utilities for advanced basal cell carcinoma</i> , J Med Econ 2013, 16(6):777-83, doi: 10.3111/13696998.2013.800822.
Słowińska 2022	Słowińska M, Dudzisz-Śledź M, Sobczuk P i in., <i>Analysis of efficacy and safety of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma - real world multicenter cohort study</i> . J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Mar 13.
Statystyki NFZ	Dane NFZ dotyczące wykorzystania świadczeń, strona: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 07.06.2022 r.)
Stein 2017	Stein E. M., DiNardo C. D., Pollyea D. A. i in., <i>Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia</i> , Blood 2017, 130(6):722-731, doi: 10.1182/blood-2017-04-779405.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
van Hout 2021	van Hout B. A., Shaw J. W., <i>Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L</i> , Value Health 2021; 24(9):1285-1293, doi: 10.1016/j.jval.2021.03.009.
Wehler 2017	Wehler E., Zhao Z., Bilir S. P. i in., <i>Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries</i> , Eur J Health Econ 2017, 18(1):49-58, doi: 10.1007/s10198-015-0757-y.
Woods 2017	Woods B., Sideris E., Palmer S., i in., <i>NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review</i> . The National Institute for Health and Care Excellence, 2017
Wykaz leków refundowanych / Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Xie 2016	Xie F., Pullenayegum E., Gaebel K. i in., <i>Canadian EQ-5D-5L Valuation Study Group. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada</i> , Med Care 2016, 54(1):98-105, doi: 10.1097/MLR.0000000000000447.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie paliatywne	Zarządzenie Nr 1/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z późn. zm.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie opieka psychiatryczna	Zarządzenie Nr 29/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 71/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zrubka 2019	Zrubka Z., Golicki D., Prevolnik-Rupel V. i in., <i>Towards a Central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian population studies</i> , Eur J Health Econ 2019, 20(1):141-154, doi: 10.1007/s10198-019-01071-0.