

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.54.2022.AKP.2 dot. analizy HTA dla leku Libtayo®.

**I. W ramach wszystkich analiz**

**Uwaga:** Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia przekazany pismem znak PLR.4500.1715.2022.15.KKL z dnia 10.10.2022 r. [REDACTED]

[REDACTED] Proszę o uwzględnienie powyższego działania w analizach, w szczególności w analizie wpływu na budżet.

Dodatkowo zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach zmian w zapisach proponowanego programu lekowego [REDACTED]

**Odpowiedź:**

[REDACTED] Cemiplimab stosowany jest u chorych wcześniej leczonych inhibitorami HHI, do których należy wismodegib. [REDACTED]

[REDACTED] Wskazywane powyżej zmiany dyskutowane na poziomie uzgodnień z Ministrem Zdrowia po złożeniu wniosku nie mają wpływu na oszacowania przedstawione w analizach. Nie aktualizowano więc dokumentów względem opisywanych zmian, uzupełniając je jedynie o informacje aktualne na dzień złożenia wniosku, co wymagane jest zgodnie z zapisami *Rozporządzenia*. [REDACTED]

**II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:**

**Uwaga 1:** Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

W analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2019 r.1

### **Odpowiedź 1:**

Analizę uzupełniono o wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego*.

### **III. W ramach analizy klinicznej (AKL):**

**Uwaga 2:** a) *W analizie problemu decyzyjnego (APD) brak jest wystarczającego uzasadnienia dla uwzględnienia w ramach komparatora, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT), radioterapii paliatywnej.*

### **Odpowiedź 2a:**

W ramach analizy przyjęto zbiorczy komparator (BAT) obrazujący ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami HHI. Skład BAT jest uzależniony od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować np. leczenie ran, uśmierzanie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne. Radioterapia została wskazana jako przykładowe leczenie paliatywne, które potencjalnie można zastosować u chorych. Nie stanowi natomiast oddzielnego komparatora, a jedynie jedną z możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach BAT,

Należy również zauważyć, że najnowsze wytyczne *PTOK* z 2022 roku wśród możliwych metod leczenia chorych z BCC wskazują radioterapię paliatywną.

**Uwaga 2b** *W APD brak jest wystarczającego uzasadnienia dla uwzględnienia w ramach BAT leków przeciwbólowych wymienionych w analizie *Erivedge* 2015. Nie potwierdzono, że leczenie przeciwbólowe stosowane u chorych z rakiem podstawnokomórkowym w aktualnej praktyce klinicznej ogranicza się do substancji przeciwbólowych stosowanych w 2015 roku.*

### **Odpowiedź 2b:**

W *Analizie problemu decyzyjnego* opisywane są substancje leczenia przeciwbólowego spójne z uwzględnionymi w *Analizie ekonomicznej*. Leczenie przeciwbólowe stanowi składową komparatora BAT, a konkretne substancje zostały wyróżnione w oparciu o opinie ekspertów

i karty leczenia pacjentów związane z leczeniem chorych na raka podstawnocomórkowego skóry, które uwzględniono w *Analizie Eriedge 2015*. Wybrane produkty przyjęto jako przedstawicieli substancji stosowanych w leczeniu przeciwbólowym ze względu na potwierdzoną praktykę wraz z możliwością oparcia wyceny tego leczenia na podstawie szczegółowego dawkowania opisywanego dla analizowanej populacji chorych. Nie jest wykluczone, że aktualnie w leczeniu przeciwbólowym wśród chorych z BCC stosowane są również inne produkty, nie ma jednak dostępnych, dokładnych danych charakteryzujących się dużą wiarygodnością, opisujących dawkowanie stosowanych produktów w analizowanym wskazaniu. Jest również mało prawdopodobne, by od czasu opisywanej analizy dla leczenia wismodegibem znacznie zmieniła się praktyka leczenia przeciwbólowego w analizowanym wskazaniu.

**Uwaga 3:** *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównani z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):*

*Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z obranym komparatorem przez ramię referencyjne, należy przeprowadzić porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching adjusted indirect comparison, MAIC). [REDACTED]*

*[REDACTED] Biorąc jednak pod uwagę, że w przypadku badań EMPOWER BCC-1 i Cowey 2022 sponsorem badań był wnioskodawca (Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi – s. 195 i s. 206 AKL), [REDACTED]*

**Odpowiedź 3:**

Przeprowadzenie porównania MAIC dla badań *EMPOWER BCC-1* i *Cowey 2022* wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami głównie ze względu na niewielką liczbę chorych w badaniu *Cowey 2022*. Kohorta z badania *Cowey 2022* kwalifikująca się do porównania z cemiplimabem obejmowała jedynie 15 chorych. Stanowi to szczególne ograniczenie, ponieważ korekta o różnice w charakterystyce chorych w ramach MAIC może prowadzić do redukcji liczby chorych w grupie. Co więcej, zidentyfikowano istotne różnice między badaniem *Cowey 2022* i *EMPOWER BCC-1* w zakresie metodyki (badanie obserwacyjne vs. badanie kliniczne) i sposobie raportowania wyników.

Dodatkowym ograniczeniem do przeprowadzenia porównania pośredniego MAIC jest wspomniany brak informacji o chorych w momencie progresji choroby w czasie leczenia wismodegibem. Zgodnie z proponowanym programem lekowym chorzy kwalifikują się do leczenia cemiplimabem po progresji choroby lub nietolerancji wcześniejszej terapii HHI. Sponsor badania dysponuje zatem informacjami o chorych w momencie badań przesiewowych, kiedy to chorzy są kwalifikowani do badania, czyli leczenia cemiplimabem (w badaniu *EMPOWER BCC-1*) i braku aktywnej terapii (badanie *Cowey 2022*). [REDACTED]

[REDACTED]. Tym samym intencją przeprowadzonej analizy było zniesienie różnic w charakterystyce chorych w punkcie, gdy pacjent może rozpocząć leczenie CEM.

W badaniu *EMPOWER BCC-1* czas od leczenia HHI nie był znany, jednakże wymagano aby chorzy nie stosowali leczenia 30 dni przed rozpoczęciem leczenia cemiplimabem, a mediana czasu od ostatniego nawrotu choroby wyniosła 3,6 miesiąca. W związku z tym, przyrost w zakresie OS dla cemiplimabu [REDACTED]

#### **IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):**

**Uwaga 4:** Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

- a) W analizie wnioskodawcy brak jest wystarczającego uzasadnienia dla przyjętej metody porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem – analiza kosztów-użyteczności (CUA). Analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w oparciu o wyniki uzyskane w MAIC, która powinna być przedstawiona w ramach AKL (patrz pkt 2). Przedstawienie w ramach AKL wyników jedynie w formie naiwnego zestawienia nie daje wystarczających podstaw do przeprowadzenia analizy CUA.

**Odpowiedź 4a):**

Jak wskazano w *Analizie klinicznej* oraz w odpowiedzi do powyższej uwagi (odpowieź 3), niemożliwe było wykonanie wiarygodnego porównania MAIC dla ocenianych technologii. Jednak zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, można oprócz porównania w ramach MAIC przeprowadzić również proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*) lub porównanie z danymi historycznymi. W *Wytycznych AOTMiT* nie przedstawia się gradacji wykorzystania wspomnianych metod, przyjmując, że wszystkie mogą służyć do oceny skuteczności porównywanych technologii.

*Wytyczne AOTMiT* wskazują również, że standardowo analiza ekonomiczna powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów, przy czym rekomendowane jest uwzględnienie obu technik (co zastosowano w *Analizie ekonomicznej*). W przypadku wykazania równorzędności klinicznej lub gdy różnice między technologiami nie są istotne klinicznie, wskazane jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Jak opisano jednak zarówno w *Analizie ekonomicznej*, jak i w *Analizie klinicznej*,

Ponadto, jak uwzględniono w *Analizie ekonomicznej*, istnieje możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość QALY. Zarówno potwierdzona, niewątpliwie wyższa skuteczność cemiplimabu w porównaniu z brakiem aktywnej terapii, jak i możliwość wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci QALY, uzasadniają wybór techniki analitycznej w postaci analizy kosztów-użyteczności CUA.

b) *Model Wnioskodawcy zakłada, że chorzy włączani do leczenia mogą być w dwóch różnych stanach zdrowia. Mianowicie, wszyscy chorzy otrzymujący cemiplimab rozpoczynają terapię w stanie przed progresją choroby, natomiast wszyscy pacjenci otrzymujący komparator BAT wchodzi do modelu w stanie po progresji choroby. Powyższe założenie nie zostało uzasadnione i prowadzi do przeszacowania korzyści płynących ze stosowania cemiplimabu.*

**Odpowiedź 4b):**

Komparator BAT, rozpatrywany w analizach, zakłada brak aktywnej terapii, czyli terapii mogącej prowadzić do wyleczenia chorych. Z tego względu uzasadnione jest twierdzenie, że chorzy w przypadku stosowania terapii BAT będą doświadczali jedynie dalszej progresji choroby lub zgonu. Przy czym progresja ta, u pojedynczych pacjentów, będzie następowała w różnym tempie. Nie ma jednak danych pozwalających na określenie szybkości postępowania choroby u chorych rozpatrywanych w ramieniu BAT. Uwzględnienie analogicznego wejścia chorych do stanu „przed progresją”, jak w przypadku chorych w ramieniu cemiplimabu (przy braku terapii, która potencjalnie może powstrzymać progresję choroby), mogłoby prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych w ramieniu komparatora. Takie postępowanie wymagałoby przyjęcia dodatkowych, znacznie niepewnych założeń, które ze względu na brak danych, prowadziłyby do istotnego zwiększenia niepewności oszacowań.

[Redacted text block]

Dodatkowo, jak również wskazano w *Analizie ekonomicznej*, zgodnie z protokołem badania *EMPOWER BCC-1*, chorzy mogli rozpocząć leczenie po minimalnym czasie 30 dni od zakończenia ostatniej terapii (przy medianie czasu 3,6 miesiąca od ostatniej wznowy). [Redacted]

[Redacted text block]

Należy pamiętać, iż modelowanie w chorobach onkologicznych, szczególnie w przypadku leków, które wypełniają lukę terapeutyczną i stanowią potencjalną, jedyną aktywną opcję terapeutyczną dostępną dla chorych, przez brak randomizowanych badań (z oczywistych, etycznych przyczyn) będzie zawsze stanowić wyzwanie połączone z pewną dozą ograniczeń. Wszystkie przyjęte w analizach Wnioskodawcy założenia zostały jednak uwzględnione tak, by zminimalizować ograniczenia i niepewności oszacowań, a w sytuacjach możliwości wyboru opcji modelowania, kierować się wyborem konserwatywnym.

- c) *W analizie podstawowej do określenia użyteczności dla stanów przed progresją oraz po progresji choroby wykorzystano bezpośrednio, jednostkowe dane z badania klinicznego EMPOWER BCC-1 zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Wartości te następnie mapowano z wykorzystaniem taryfy portugalskiej, wskazując, że jest to najbliższy odpowiednik do warunków polskich spośród dostępnych w modelu. Nie uzasadniono natomiast dlaczego taryfa portugalska stanowi najbliższy odpowiednik oraz nie przeprowadzono mapowania z wykorzystaniem polskich danych.*

**Odpowiedź 4c):**

Jak opisywane jest w *Analizie ekonomicznej*, mapowanie użyteczności wykonane przez twórców modelu globalnego, zwalidowane przez ekspertów, dostarcza możliwości wyboru wartości użyteczności EQ-5D-5L jedynie z uwzględnieniem dwóch taryf – portugalskiej lub kanadyjskiej. Opisywany w *Analizie ekonomicznej* wybór bliższej warunkom polskim taryfy ma oczywisty związek ze strukturą etniczną, która może mieć wpływ na zdrowie, a tym samym również na jakość życia. Ponadto, warto zauważyć, że również intuicyjnie można spodziewać się, że sytuacja gospodarcza dla rozważanej populacji może wpływać na wskazania dotyczące jakości życia, zwłaszcza w pomiarach dla domeny kwestionariusza EQ-5D związanej z depresją i niepokojem. Potwierdzają to również wnioski z badania *Holownia i Golicki 2016*<sup>1</sup>, które wskazują na zależności pomiędzy PKB analizowanych państw a pomiarami dla konkretnej domeny kwestionariusza EQ-5D (depresji i niepokoju) i pomiarów w skali EQ-VAS. Wskazania dla danych portugalskich i polskich przedstawione w badaniu *Holownia i Golicki 2016* prezentują zbliżone wartości. Publikacja nie uwzględnia danych dla Kanady, jednak biorąc pod uwagę zdecydowanie wyższe PKB dla tego kraju (w porównaniu z Polską i

---

<sup>1</sup> Holownia M. oraz Golicki D., *Association between EQ-5D-3L Population Norms and Gross Domestic Product Based on Purchasing Power Parity in European Countries*, J Health Serv Res Policy. 2016, 2, 35-40

Portugalią), można domniemywać, że również z tego względu, wskazania użyteczności zmapowane z wykorzystaniem taryfy portugalskiej bliższe będą polskim realiom.

Warto również zaznaczyć, że w *Analizie ekonomicznej* testowano różne alternatywne scenariusze szacowania użyteczności, w tym uwzględnienie alternatywnej taryfy kanadyjskiej dla jakości życia zmapowanej do wartości EQ-5D-5L. Przy czym zgodnie z wynikami analizy wrażliwości można zauważyć, że wybór taryfy nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

**V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**Uwaga 5:** *Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia):*

[REDACTED]

**Odpowiedź 5:**

Jak wskazano w powyższej uwadze oszacowania populacji docelowej w analizie Wnioskodawcy [REDACTED]. Wykorzystane w *Analizie wpływu na budżet* źródła danych charakteryzują się największą możliwą wiarygodnością. Zgodnie z przytaczanymi zapisami *Rozporządzenia* w analizie dopuszcza się możliwość szacowania dodatkowego alternatywnego wariantu, przy czym jedynie w przypadku braku wiarygodności oszacowań podstawowych. [REDACTED]

[REDACTED]

**VI. Wskazanie źródeł danych:**



**Uwaga 6:** *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):*

a) [REDACTED]

b) *W APD nie podano danych bibliograficznych dla rekomendacji refundacyjnych G-BA 2022 i CADTH 2022.*

**Odpowiedź 6a) i 6b):**

[REDACTED] załączono do odpowiedzi na minimalne wymagania. [REDACTED]

Uzupełniono również dane bibliograficzne dla rekomendacji G-BA 2022 i CADTH 2022.

*Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.*

**Odpowiedź:**

W odpowiedzi na prośbę analityków model elektroniczny (uwzględniający oszacowania AE i AWB) został zaktualizowany o najnowsze Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujące w momencie składania uzupełnień. Dodatkowo zaktualizowano model o aktualny próg opłacalności. Podstawowe wyniki obu analiz po aktualizacji zebrano w dodatkowym dokumencie Aneks do analiz, dołączonym do odpowiedzi na wymagania minimalne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]